

ANEXA I

**LISTA DENUMIRILOR, FORMELOR FARMACEUTICE, CONCENTRAȚIILOR,
SPECIILOR DE ANIMALE, FRECVENȚEI ȘI CĂILOR DE ADMINISTRARE, DOZELOR
RECOMANDATE, PERIOADELOR DE RETRAGERE ȘI DEȚINĂTORILOR
AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ÎN STATELE MEMBRE PREVĂZUTE DE
RECOMANDARE**

Stat membru	Compania deținătoare a autorizației de comercializare:	Denumire inventată	Forma farmaceutică	Concentrație	Specii animale	Frecvență și cale de administrare	Doza recomandată	Perioada de eliminare (carne și lapte)
Republica Cehă	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Franța	Suramox 15% LA	Suspensie injectabilă	150 mg/ml	Bovine, porci	Două injecții intramusculare la interval de 48 de ore	15 mg amoxicilină/kg corp (echivalentul a 1 ml/kg corp)	Carne și organe comestibile: Bovine: 58 de zile Porci: 35 de zile Lapte: 2,5 zile
Spania ¹	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Franța	Stabox 15% LA	Suspensie injectabilă	150 mg/ml	Bovine, porci	Două injecții intramusculare la interval de 48 de ore	15 mg amoxicilină/kg corp (echivalentul a 1ml/10 kg)	Carne și organe comestibile: Bovine: 58 de zile Porci: 35 de zile Lapte: 2,5 zile
Italia	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Franța	Stabox 15% LA	Suspensie injectabilă	150 mg/ml	Bovine, porci	Două injecții intramusculare la interval de 48 de ore	15 mg amoxicilină/kg corp (echivalentul a 1ml/10 kg)	Carne și organe comestibile: Bovine: 58 de zile Porci: 35 de zile Lapte: 2,5 zile
Franța ²	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Franța	Suramox 15% LA	Suspensie injectabilă	150 mg/ml	Bovine, porci	Două injecții intramusculare la interval de 48 de ore	15 mg amoxicilină/kg corp (echivalentul a 1 ml/10kg)	Carne și organe comestibile: Bovine: 58 de zile Porci: 35 de zile Lapte: 2,5 zile

¹ Autorizația de comercializare în așteptare

² Stat membru de referință pentru procedura de recunoaștere reciprocă

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE SUSPENDĂRII AUTORIZAȚIILOR DE
COMERCIALIZARE**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A PRODUSULUI MEDICAMENTOS SURAMOX 15% LA³

1. Introducere

Suramox 15% LA conține amoxicilină care este un antibiotic beta lactamic din clasa penicilinelor.

Amoxicilina a fost evaluată anterior de către CVMP împreună cu alte peniciline, pentru a stabili limitele maxime reziduale (LMR). Cu toate acestea, nu a fost stabilită o doză zilnică acceptabilă (ADI) pentru peniciline. În 1990, la cea de-a 36-a întâlnire a Comitetului mixt FAO/OMS de experți în aditivi alimentari (JECFA) a fost luată în considerare benzilpenicilina. Au fost revizuite mai multe cazuri de alergii la persoanele care au consumat alimente care conțineau penicilină. În literatura publicată au existat de asemenea și rapoartele altor cazuri care nu au fost disponibile pentru JECFA. Este evident că urmele de penicilină au fost cauza reacțiilor alergice ale consumatorilor și că unele din aceste reacții au fost grave.

Pentru stabilirea limitelor maxime reziduale (LMR) ale penicilinei, CVMP a adoptat aceeași abordare ca și Comitetul mixt FAO/OMS de experți în aditivi alimentari (JECFA). Având în vedere cazurile de reacții alergice la doze foarte mici, JECFA a recomandat ca doza zilnică de penicilină din alimentație să fie cât mai mică posibil și în orice caz sub 30 μg de medicament de persoană. CVMP a stabilit nivelul LMR astfel încât doza consumată din toate alimentele să nu depășească acest prag de 30 μg. Astfel, nivelul LMR stabilit de CVMP pentru benzilpenicilină a fost de 50 μg/kg pentru țesuturile comestibile.

Pe această bază, CVMP a propus nivelele LMR pentru amoxicilină și alte peniciline, iar actual, amoxicilina face parte din anexa I a Regulamentului Consiliului (CEE) nr. 2377/90, în conformitate cu următorul tabel:

Substanța farmacologic activă	Substanța reziduală marker	Specii animale	LMR	Țesutul țintă	Alte dispoziții
Amoxicilină	Amoxicilină	Toate speciile de animale folosite pentru hrană	50 μg/kg 50 μg/kg 50 μg/kg 50 μg/kg 4 μg/kg	Mușchi Grăsimi Ficat Rinichi Lapte	

2. Evaluarea studiilor asupra eliminării substanței reziduale înaintate inițial

Pentru procedura de recomandare, DAC a prezentat un studiu despre substanța reziduală la bovine și altul la porci.

La bovine, zece masculi și zece femele (greutate: 184 ± 24 kg) au primit câte două injecții intramusculare cu Suramox 15% LA la o doză de 15 mg/kg corp (1 ml la 10 kg). Prima injecție a fost administrată în mușchii de la nivel cervical în partea stângă, iar a doua injecție a fost administrată după 48 de ore, la nivel cervical în partea dreaptă. Cantitatea injectată a variat între 15,0 și 25,9 ml. La 1, 7, 14, 21 și 27 de zile de la ultima injecție au fost sacrificate grupuri de câte 4 animale (2 masculi și 2 femele). În timpul sacrificării, locul de injecție din partea stângă (prima administrare) a fost păstrat pentru evaluarea toleranței locale. În plus, au fost recoltate probe din mușchi (probe combinate de la nivelul mușchilor anteriori/posteriori), grăsime (probe combinate de la nivelul grăsimii perirenale/epiploice), întregul ficat, ambii rinichi și de la nivelul locului de injecție din parte dreaptă (ultima administrare) (dimensiuni de aproximativ 10 cm diametru și 6 cm profunzime). Aceste probe au fost răcite, omogenizate și păstrate timp de -80°C până la analizarea lor după 4 - 6 luni (stabilitatea de depozitare confirmată). Toate probele au fost analizate din punctul de vedere al concentrației de amoxicilină, folosindu-se metoda HPLC-UV cu o limită stabilită de determinare de 25 μg/kg pentru toate țesuturile.

³ Sau variante ale acestei denumiri așa cum este specificat în Anexa I
RO

Locurile de injecție au prezentat cea mai mare concentrație de substanță reziduală, fiind urmate de rinichi. La nivelul locurilor de injecție, concentrația de amoxicilină a fost de 5822 - 149831 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 1, sub limita de determinare până la 21724 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 7, sub limita de determinare până la 1651 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 14, sub limita de determinare până la 472 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 21 și sub limita de determinare până la 162 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 36.

La porci, zece masculi și zece femele (greutate de 42 ± 7 kg) au primit câte două injecții intramusculare cu Suramox 15% LA la o doză de 15 mg/kg corp (1 ml la 10 kg). Prima injecție a fost administrată în mușchii de la nivel cervical în partea stângă, iar a doua injecție a fost administrată după 48 de ore, la nivel cervical în partea dreaptă. Cantitatea injectată a variat între 2,88 și 5,52 ml. La 1, 7, 14, 21 și 27 de zile de la ultima injecție au fost sacrificate grupuri de câte 4 animale (2 masculi și 2 femele). După sacrificare, locul de injecție din partea stângă (prima administrare) a fost păstrat pentru evaluarea toleranței locale. În plus, au fost recoltate probe din mușchi (probe combinate de la nivelul mușchilor anteriori/posteriori), tegument și grăsime în proporții naturale, întregul ficat, ambii rinichi și de la nivelul locului de injecție din parte dreaptă (ultima administrare) (dimensiuni de aproximativ 10 cm diametru și 6 cm profunzime). Aceste probe au fost răcite, omogenizate și păstrate timp de 4 - 6 luni la -80°C până la analizarea lor, stabilitatea de depozitare fiind confirmată. Toate probele au fost analizate din punctul de vedere al concentrației de amoxicilină, folosindu-se metoda HPLC-UV (metoda HPLC cu fluorescență pentru ficat) cu o limită stabilită de determinare de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pentru toate țesuturile.

Locurile de injecție au prezentat cea mai mare concentrație de substanță reziduală, fiind urmate de rinichi. Totuși, profilul de eliminare a substanței reziduale la nivel renal a arătat un profil inconstant. La nivelul locurilor de injecție, concentrația de amoxicilină a fost de 14209 - 109535 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 1, 358 - 5429 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 7, 182 - 2816 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 14, sub limita de determinare până la 211 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 21 și sub limita de determinare până la 38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 27. La nivel renal, concentrația de amoxicilină a fost de 5446 - 9896 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 1, 45 - 811 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 7, sub limita de determinare în ziua 14, sub limita de determinare până la 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 21 și sub limita de determinare până la 62 $\mu\text{g}/\text{kg}$ în ziua 27.

2.1 Calcularea perioadelor de eliminare pentru Suramox 15% LA

Inițial, DAC a pus la dispoziție date despre substanța reziduală la bovine și porci, utilizând produsul în cauză în dozele terapeutice recomandate. Datele obținute din aceste studii nu permit totuși, în acest stadiu, stabilirea cu acuratețea dorită a perioadelor de eliminare la bovine și porci.

Pentru bovine, locul de injecție a reprezentat țesutul determinant al perioadei de eliminare, iar concentrațiile reziduale de amoxicilină la locul de injecție s-au menținut peste limita maximă reziduală, chiar și la ultima dată de sacrificare. Nici abordarea statistică (prin extrapolare), nici abordarea alternativă (valorile peste limita maximă reziduală la ultima evaluare) nu au putut fi aplicate datelor puse la dispoziție, de aceea perioada de eliminare nu a putut fi stabilită în conformitate cu „Nota orientativă: Abordarea în scopul armonizării perioadelor de eliminare” (EMEA/CVMP/036/95-FINAL). În plus, datele au fost obținute de la animalele care cântăresc aproximativ 200 kg și primesc doar o injecție pe doză, ceea ce nu este neapărat reprezentativ pentru animalele care cântăresc mai mult și primesc mai multe injecții. În plus, metoda analitică de determinare a substanței reziduale nu a fost validată suficient.

Pentru porcii de 40-50 kg nu a fost posibil să se obțină o perioadă de eliminare de 35 de zile pe baza substanțelor reziduale de la locul de injecție. Totuși, substanța reziduală de la nivel renal a demonstrat un profil inconstant de eliminare, concentrațiile peste limita maximă reziduală putând fi observate chiar și la ultima dată de sacrificare. Prin urmare, rinichiul a fost considerat țesutul care determină perioada de eliminare. Datele disponibile nu au permis stabilirea unei perioade de eliminare adecvate pe baza substanței reziduale de la nivel renal nici prin metode statistice și nici prin metode alternative.

3. Reexaminarea avizului

În motivele detaliate pentru reexaminarea deciziei, DAC a argumentat că cele trei din opt probe de rinichi care au avut concentrații ale amoxicilinei mai mari decât limita maximă reziduală în zilele 21 și 27 după ultima administrare ar trebui considerate artefacte din cauza profilului anormal de eliminare renală a substanțelor reziduale.

În timp ce se pot considera drept artefacte concentrațiile de amoxicilină peste nivelul LMR găsite la două determinări care au urmat rezultatului aparent clar de la 14 zile, totuși se poate considera și că rezultatele de la 14 zile au fost cele false. Considerând studiul ca fiind adecvat din punct de vedere al normelor GLP (bună practică de laborator), CVMP nu poate ignora rezultatele în cauză, mai ales că au existat în total trei probe de laborator „pozitive”.

DAC a argumentat ulterior că este posibil ca metoda utilizată să nu fi fost adecvată și a citat o publicație recentă care susține necesitatea fazelor de deproteinizare pentru îmbunătățirea metodei de recuperare. Presupunând că DAC are un punct de vedere științific valabil și deci că metoda ar trebui să includă o fază suplimentară de purificare pentru îmbunătățirea recuperării, punctul slab al acestui argument a fost că, atunci ar trebui subevaluate toate rezultatele probelor. Mai mult, metoda pusă la dispoziție a fost validată pentru folosirea mostrelor aditivitate. Deoarece validarea datelor s-a încadrat în specificațiile acceptate, CVMP nu a acceptat ca fiind adecvat considerarea rezultatelor găsite peste nivelul LMR drept artefacte.

DAC a argumentat în final că prin metoda fluorimetrică folosită se pot detecta urme ale produșilor de degradare ai amoxicilinei și, prin urmare, concentrațiile raportate ar putea fi supraestimate. Deoarece s-a folosit o metodă valabilă care a avut controale adecvate, CVMP nu a considerat necesară invalidarea metodei, deși valabilitatea ei pentru toate celelalte rezultate este pusă sub semnul întrebării.

4. Evaluarea noilor date ca urmare a cererii de reconsiderare a deciziei de către Comisia Europeană

În timpul procedurii de reconsiderare a deciziei au fost înaintate un nou studiu GLP la bovine și două studii complementare privind substanța reziduală la porci.

La 7, 14, 46 și 57 de zile de la tratamentul cu Suramox au fost sacrificate șaisprezece bovine. La toate determinările, substanța reziduală din mușchi, grăsime, ficat și rinichi a fost sub limita maximă reziduală. La ultima determinare concentrația substanței reziduale de la nivelul locurilor de injecție a fost crescută și s-a menținut de până la 5 ori mai mare decât limita maximă reziduală de la nivel muscular.

La 7, 14, 21 și 27 de zile de la tratamentul cu Suramox au fost sacrificați șaisprezece porci. La toate determinările, substanța reziduală din mușchi, grăsime și ficat a fost sub limita maximă reziduală. Concentrația substanței reziduale de la nivel renal a variat între sub limita de determinare până la 150 μg/kg la 7 zile și a fost sub limita de determinare la evaluările ulterioare. La ultima determinare concentrația substanței reziduale de la nivelul locurilor de injecție a fost crescută și s-a menținut de până la 5 ori mai mare decât limita maximă reziduală de la nivel muscular.

Într-un studiu complementar, au fost sacrificați opt porci la 30 și 36 de zile de la tratamentul cu Suramox. Au fost evaluate doar concentrațiile reziduale de la locurile de injecție. Rezultatele raportate au indicat concentrații reziduale sub LMR de la nivel muscular la toate determinările, cu excepția unui singur animal care la ultima determinare prezenta o concentrație de 6 ori mai mare decât LMR de la nivel muscular. Rezultatul din ziua 30 nu a fost raportat pentru un singur animal.

5. Stabilirea perioadelor de eliminare în urma evaluării tuturor studiilor disponibile asupra substanței reziduale la porci și bovine

În urma înaintării noului studiu asupra substanței reziduale la bovine, DAC a propus, pe baza metodelor statistice, o perioadă de eliminare de 96 de zile. În timpul explicațiilor verbale acordate Comitetului privind noile informații înaintate, DAC a fost de acord totuși că perioadele de eliminare pentru bovine nu pot să fie stabilite pe baza datelor disponibile.

CVMP a concluzionat că metodele statistice nu pot fi folosite în baza datelor din noile studii puse la dispoziție. O metodă alternativă nu poate fi utilizată deoarece, la ultima determinare, concentrațiile reziduale la locurile de injecție au fost de până la 5 ori mai mari decât LMR de la nivel muscular.

În urma înaintării noilor studii asupra substanței reziduale la porci, DAC a propus, pe baza celor două studii puse la dispoziție, o perioadă de eliminare de 38 de zile.

CVMP a menționat că DAC a exclus două observații ca fiind anormale în momentul calculării perioadei de eliminare.

CVMP a concluzionat că acest lucru nu este justificat din punct de vedere științific. Nu au putut fi utilizate nici metoda statistică, nici metoda alternativă deoarece, la ultima determinare, concentrațiile reziduale la locurile de injecție au fost de până la 6 ori mai mari decât LMR de la nivel muscular.

În urma studiului inițial asupra eliminării substanței reziduale la porci, CVMP a concluzionat că rinichiul este țesutul care limitează determinarea perioadei de eliminare. Totuși, luând în considerare și cele două studii noi asupra eliminării substanței reziduale la porci, CVMP a concluzionat că toate datele indică faptul că eliminarea substanței reziduale de la nivelul locului de injecție va determina perioada de eliminare.

Prin urmare, perioadele de eliminare pentru bovine și porci nu au putut fi recomandate.

MOTIVELE SUSPENDĂRII AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Întrucât:

- CVMP a considerat raportul întocmit în baza articolului 35 din Directiva 2001/82/CE ca fiind în interesul Comunității referitor la siguranța consumatorului în ceea ce privește autorizațiile naționale de comercializare pentru Suramox 15% LA sau variante ale acestei denumiri așa cum se arată în anexa I;
- CVMP a evaluat informațiile puse la dispoziție de către deținătorul autorizației de comercializare ca răspuns la întrebările adresate de CVMP, argumentele oferite de deținătorul autorizației de comercializare pentru susținerea cererii de reexaminare a deciziei și noile studii asupra substanței reziduale puse la dispoziție de către deținătorul autorizației de comercializare în timpul procedurii de reexaminare a deciziei, solicitată de către Comisia Europeană;
- CVMP a considerat că, pe baza informațiilor oferite despre eliminarea substanței reziduale, referitor la eliminarea reziduurilor de amoxicilină după administrarea injectabilă, nu a fost posibil să se stabilească o perioadă de eliminare la bovine și porci, deoarece:
 - o la bovine, concentrația reziduală la locul de injecție s-a menținut peste nivelul LMR la ultima dată a sacrificării;
 - o la porci, concentrația reziduală la nivel renal s-a menținut peste nivelul LMR la ultima dată a sacrificării;
- luând în considerare datele oferite, CVMP a concluzionat că perioadele de eliminare stabilite în acest moment pentru porci și bovine nu sunt adecvate pentru a susține că alimentele obținute de la animalele tratate nu conțin reziduuri care ar putea să constituie un pericol pentru sănătatea consumatorului;

CVMP recomandă suspendarea autorizației de comercializare pentru Suramox 15% LA sau variante ale acestei denumiri, așa cum se arată în anexa I, prezentate sub formă de suspensie injectabilă pentru porci și bovine.

Pentru a lua în considerare ridicarea suspendării autorizației de comercializare sunt necesare informații despre eliminarea substanței reziduale la date tardive de sacrificare, ceea ce ar permite stabilirea perioadelor de eliminare pentru carne și organe comestibile atât pentru bovine, cât și pentru porci.

Pentru a se asigura armonizarea concluziilor asupra stabilirii perioadelor de eliminare, se recomandă ca orice studiu nou asupra eliminării reziduurilor realizat în scopul ridicării suspendării autorizației de comercializare să fie înaintat către CVMP pentru evaluare.