

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÉ FORMY, SILA, DRUHY ZVIERAT, FREKVENCIA A
SPÔSOB PODÁVANIA, ODPORÚČANÉ DÁVKY, OCHRANNÉ LEHOTY, DRŽITELIA
POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH V DOTKNUTÝCH ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH,
KTORÝCH SA TÝKA TOTO KONANIE**

Členský štát	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov lieku	Lieková forma	Sila	Druh zvierat'a	Frekvencia a spôsob podávania	Odporúčaná dávka	Ochranná lehota (mäso a mlieko)
Česká republika	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15 % LA	Injekčná suspenzia	150 mg/ml	Dobytok, ošípané	Dve intramuskulárne injekcie v 48 hodinových intervaloch	15 mg amoxicilínu/kg teles. hmotnosti (ekvivalent 1ml/10 kg)	Mäso a odrezky: Dobytok: 58 dní Ošípané: 35 dní Mlieko: 2,5 dní
Španielsko ¹	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15 % LA	Injekčná suspenzia	150 mg/ml	Dobytok, ošípané	Dve intramuskulárne injekcie v 48 hodinových intervaloch	15 mg amoxicilínu/kg teles. hmotnosti (ekvivalent 1ml/10 kg)	Mäso a odrezky: Dobytok: 58 dní Ošípané: 35 dní Mlieko: 2,5 dní
Taliansko	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15 % LA	Injekčná suspenzia	150 mg/ml	Dobytok, ošípané	Dve intramuskulárne injekcie v 48 hodinových intervaloch	15 mg amoxicilínu/kg teles. hmotnosti (ekvivalent 1ml/10 kg)	Mäso a odrezky: Dobytok: 58 dní Ošípané: 35 dní Mlieko: 2,5 dní
Francúzsko ²	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15 % LA	Injekčná suspenzia	150 mg/ml	Dobytok, ošípané	Dve intramuskulárne injekcie v 48 hodinových intervaloch	15 mg amoxicilínu/kg teles. hmotnosti (ekvivalent 1ml/10 kg)	Mäso a odrezky: Dobytok: 58 dní Ošípané: 35 dní Mlieko: 2,5 dní

¹ O povolení na uvedenie na trh sa rokuje

² Referenčný členský štát pre postup vzájomného uznávania

PRÍLOHA II
ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE POZASTAVENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE NA
TRH

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU SURAMOX 15 % LA³

1. Úvod

Suramox 15 % LA obsahuje amoxicilín, čo je betalaktámové antibiotikum, ktoré patrí do skupiny penicilínov.

Výbor CVMP v minulosti hodnotil amoxicilín spolu s ďalšími penicilínmi na stanovenie maximálnych limitov rezíduí (MRL). Avšak prípustný denný príjem (*acceptable daily intake*, ADI) pre penicilíny nebol stanovený. Benzylpenicilín posudzoval Spoločný expertný výbor FAO/WHO pre potravinárske prídavné látky (*Joint Expert Committee on Food Additives*, JECFA) na svojej 36. schôdzi v roku 1990. Bolo preskúmaných niekoľko prípadov alergických reakcií u ľudí po požití jedla obsahujúceho reziduá penicilínu. V odbornej literatúre boli publikované správy o ďalších prípadoch, ktoré nemal k dispozícii výbor JECFA. Bolo zrejme, že reziduá penicilínu zapríčinili u spotrebiteľov alergické reakcie a že niektoré z týchto reakcií boli závažné.

Výbor CVMP pristupoval k stanoveniu maximálnych limitov rezíduí (MRL) penicilínov rovnakým spôsobom ako Spoločný expertný výbor FAO/WHO pre potravinárske prídavné látky. Po zohľadnení prípadov alergických reakcií pri veľmi nízkych dávkach výbor JECFA odporučil, aby denný príjem benzylpenicilínu v potrave bol pokiaľ možno čo najnižší, v každom prípade menej ako 30 µg pôvodného lieku na osobu. Výbor CVMP stanovil maximálne limity rezíduí tak, aby príjem spotrebiteľa z jedla nepresahoval tento prah 30 µg. Teda limity, ktoré stanovil výbor CVMP pre benzylpenicilín, boli pre jedlé tkanivá 50 µg/kg.

Na tomto základe výbor CVMP navrhol limity pre amoxicilín a ďalšie penicilíny, pričom amoxicilín bol v súčasnosti zaradený do prílohy I nariadenia Rady (EHS) č. 2377/90, a to v súlade s nasledujúcou tabuľkou:

Farmakologicky účinná látka (látky)	Markerové reziduá	Druh zvierat'a	MRL	Cieľové tkanivo	Iné ustanovenia
Amoxicilín	Amoxicilín	Všetky druhy, ktoré produkujú potraviny	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Svaly Tuk Pečeň Obličky Mlieko	

2. Hodnotenie pôvodne predložených štúdií o eliminácii rezíduí

V rámci posudzovacieho konania predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh jednu štúdiu o reziduách uskutočnenú u dobytky a jednu štúdiu uskutočnenú u ošípaných.

U dobytky boli desiatim býkom a desiatim kravám (telesná hmotnosť: 184 ± 24 kg) podané dve intramuskulárne injekcie so Suramoxom 15 % LA v dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml na 10 kg). Prvá injekcia bola podaná do svalov na ľavej strane krku, druhá injekcia bola podaná o 48 hodín neskôr do pravej strany krku. Objemy injekcie boli v rozsahu od 15,0 do 25,9 ml. Skupiny 4 zvierat (2 býky a 2 kravy) boli porazené na 1., 7., 14., 21., a 36. deň po poslednej injekcii. Po porážke bolo na stanovenie lokálnej tolerancie odobraté ľavé miesto podania injekcie (prvej). Okrem toho boli vzorky odobraté zo svaly (zmiešaná vzorka zo zadného/predného svaly), z tuku (zmiešaná vzorka perirenálneho/omentálneho tuku), z celej pečene, z obidvoch obličiek a z pravého miesta podania injekcie (poslednej) (približné rozmery: priemer 10 cm a hrúbka 6 cm). Tieto vzorky boli schladené, zhomogenizované a uchovávané pri teplote -80°C až do analýzy, ktorá sa uskutočnila o 4 až 6

³ Alebo zmenách toho názvu, ako sa odkazuje v prílohe I.

mesiacov neskôr (stabilita uchovávania bola potvrdená). Všetky vzorky boli analyzované na koncentrácie amoxicilínu pomocou metódy HPLC-UV s limitom kvantifikácie 25 µg/kg pre všetky tkanivá.

Najvyššie koncentrácie rezíduí obsahovali miesta podania injekcie a potom obličky. Koncentrácie amoxicilínu na miestach podania injekcie na 1. deň boli 5822 až 149831 µg/kg, na 7. deň pod limitom kvantifikácie do 21724 µg/kg, na 14. deň pod limitom kvantifikácie do 1651 µg/kg, na 21. deň pod limitom kvantifikácie do 472 µg/kg a na 36. deň pod limitom kvantifikácie do 162 µg/kg.

U ošípaných boli desiatim samcom a desiatim samiciam (telesná hmotnosť 42 ± 7 kg) podané dve intramuskulárne injekcie so Suramoxom 15 % LA v dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml na 10 kg). Prvá injekcia bola podaná do svalov na ľavej strane krku, druhá injekcia bola podaná o 48 hodín neskôr do pravej strany krku. Injekčné objemy boli v rozsahu 2,88 až 5,52 ml. Skupiny 4 zvierat (2 samci, 2 samice) boli porazené na 1., 7., 14., 21., a 27. deň po poslednej injekcii. Pri porážke bolo na stanovenie lokálnej tolerancie odobraté ľavé miesto podania injekcie (prvej). Okrem toho boli odobraté vzorky zo svalu (zmiešaná vzorka zadného/predného svalu), z kože a tuku v prirodzených pomeroch, z celej pečene, z obidvoch obličiek a z pravého miesta podania injekcie (poslednej) (približné rozmery: priemer 10 cm a hrúbka 6 cm). Tieto vzorky boli schladené, zhomogenizované a uchovávané pri teplote -80°C až do analýzy, ktorá sa uskutočnila o 4 až 6 mesiacov; stabilita uchovávania bola potvrdená. Všetky vzorky boli analyzované na koncentrácie amoxicilínu pomocou metódy HPLC-UV (HPLC-fluorescencia pečene) s limitom kvantifikácie 25 µg/kg pre všetky tkanivá.

Najvyššie koncentrácie rezíduí obsahovali miesta podania injekcie a potom obličky. Avšak profil eliminácie rezíduí v obličkách sa ukázal ako nepravidelný. Na miestach podania injekcie boli koncentrácie amoxicilínu na 1. deň 14209 až 109535 µg/kg, na 7. deň 358 až 5429 µg/kg, na 14. deň 182 až 2816 µg/kg, na 21. deň pod limitom kvantifikácie do 211 µg/kg a na 27. deň pod limitom kvantifikácie do 38 µg/kg. V obličkách boli koncentrácie amoxicilínu na 1. deň 5446 až 9896 µg/kg, na 7. deň 45 až 811 µg/kg, na 14. deň pod limitom kvantifikácie, na 21. deň pod limitom kvantifikácie do 180 µg/kg a na 27. deň pod limitom kvantifikácie do 62 µg/kg.

2.1 Výpočet ochrannej lehoty po podaní Suramoxu 15 % LA

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pôvodne poskytol údaje o rezíduách u dobytky a ošípaných pri použití uvedeného produktu v odporúčaných dávkach. Avšak údaje získané na základe týchto štúdií neumožňujú v tomto štádiu stanoviť ochrannú lehotu u dobytky alebo ošípaných s požadovanou hladinou spoľahlivosti.

Na stanovenie ochrannej lehoty, v priebehu ktorej sa eliminuje liek z tkaniva u dobytky, bolo použité miesto podania injekcie, pričom koncentrácie rezíduí amoxicilínu na miestach podania injekcie boli v čase porážky stále nad maximálnymi limitmi rezíduí. Na uvedené údaje sa nemohol použiť ani štatistický (rozšiahla extrapolácia), ani alternatívny prístup (nadlimitné hodnoty v čase porážky), a preto sa ochranná lehota nemohla stanoviť podľa „Usmerňujúcej poznámky: Postup pri harmonizácii ochranných lehôt liekov“ (EMA/CVMP/036/95 – konečné znenie). Okrem toho, tieto údaje boli získané od zvierat s hmotnosťou približne 200 kg, ktoré dostali len jednu injekciu na podanú dávku, čo nevyhnutne nemusí platiť pre ťažšie zvieratá vyžadujúce viac injekcií. Táto analytická metóda na stanovenie rezíduí však nebola dostatočne potvrdená.

U ošípaných s hmotnosťou 40-50 kg bolo možné odvodiť ochrannú lehotu lieku na 35 dní na základe rezíduí na mieste podania injekcie. Avšak rezíduá v obličke preukázali profil nepravidelnej eliminácie, pričom v čase porážky sa stále pozorovali koncentrácie prekračujúce maximálne limity rezíduí. Ako tkanivo na určenie ochrannej lehoty bola preto stanovená oblička. Dostupné údaje neumožnili stanoviť spoľahlivú ochrannú lehotu na základe rezíduí v obličke ani štatistickou, ani alternatívnou metódou.

3. Opätovné preskúmanie stanoviska

V podrobnom odôvodnení opätovného preskúmania stanoviska držiteľ povolenia na uvedenie na trh argumentoval tým, že 3 z 8 vzoriek obličiek s koncentraciami amoxicilínu vyššími ako MRL na 21. a na 27. deň po poslednom podaní lieku by sa mali považovať za artefakty kvôli abnormálnemu kinetickému profilu eliminácie rezíduí.

Ak zistenie koncentrácií amoxicilínu, ktoré sú vyššie ako MRL v dvoch časových bodoch nasledujúcich po evidentne čistom výsledku meraním na 14. deň by mohol byť artefakt, tak potom by sa mohlo tvrdiť, že výsledky meraní na 14. deň sa ukázali byť nespoľahlivé. Po zvážení, že štúdia bola vykonaná v súlade s dobrou laboratórnou praxou (GLP), výbor CVMP nemôže zamietnuť príslušné výsledky, najmä preto, že medzi vzorkami boli spolu 3 pozitívne nálezy.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh ďalej tvrdil, že použitá metóda pravdepodobne nebola dostatočne robustná a citoval nedávno vydanú publikáciu, v ktorej sa uvádzajú kroky na deproteinizáciu potrebnú na zlepšenie výťažnosti metódy. Za predpokladu, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa opiera o platný vedecký názor, a metóda teda mala zahŕňať ešte ďalší krok čistenia na zlepšenie výťažnosti, slabosťou tohto tvrdenia bolo, že výsledky všetkých vzoriek by sa z tohto dôvodu nemuseli uviesť v plnom rozsahu. Okrem toho uvedená metóda bola overená škálou použitím fortifikovaných vzoriek. Pretože validačné údaje spadajú medzi prijaté špecifikácie, výbor CVMP nemohol súhlasiť s tým, že by bolo správne považovať zistenia o prekročení MRL za artefakty.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v závere tvrdil, že použitá fluorimetrická metóda bola schopná detekcie rezíduí degradačných produktov amoxicilínu, a teda nahlásené koncentrácie mohli byť nadhodnotené. Pretože sa použila validovaná metóda s potrebnými skúškami, výbor CVMP nepovažoval za vhodné vyhlásiť metódu za neplatnú, ak sa považuje za platnú pri všetkých ostatných výsledkoch.

4. Hodnotenie nových údajov k požiadavke pre opätovné zváženie Európskej Komisie

Počas postupu pre nové zváženie rozhodnutia bola predložená jedna nová štúdia GLP u dobytky a dve doplnkové štúdie GLP rezíduí u ošípaných.

Šestnásť kusov hovädzieho dobytky bolo porazených v 7., 14., 46. a 56. dni po liečbe Suramoxom. Rezíduá vo svaloch, tuku, pečeni a obličkách boli vo všetkých časových bodoch nižšie ako hodnoty MRL. Obsah rezíduí v miestach vpichov bol vysoký a aj v poslednom časovom bode ešte stále 5-násobný ako hodnota MRL v svaloch.

Šestnásť kusov hovädzieho dobytky bolo porazených v 7., 14., 21. a 27. dni po liečbe Suramoxom. Rezíduá vo svaloch, tuku, pečeni a obličkách boli vo všetkých časových bodoch nižšie ako hodnoty MRL. Rezíduá v obličkách sa pohybovali od hodnoty pod hranicou kvantitatívneho stanovenia po 150 µg/kg v 7 dňoch a vo všetkých neskorších časových bodoch boli pod hranicou kvantitatívneho stanovenia. Obsah rezíduí v miestach vpichov bol vysoký a aj v poslednom časovom bode ešte stále 5-násobný ako hodnota MRL v svaloch.

V doplnkovej štúdii bolo porazených osem ošípaných v 30. a 36. dni po liečbe Suramoxom. Boli skúmané len rezíduá v miestach vpichov. Hlásené výsledky naznačovali hodnoty rezíduí pod hodnotou MRL vo svaloch vo všetkých časových bodoch okrem 1 zvierat'a v poslednom časovom bode, ktoré malo koncentráciu 6-krát vyššiu ako MRL vo svaloch. Pre jedno zviera nebol hlásený výsledok v 30. dni.

5. Stanovenie ochrannej lehoty po zvážení všetkých poskytnutých štúdií rezíduí pre ošípané a dobytok

S predložením novej štúdie rezíduí pre hovädzí dobytok držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol ochrannú lehotu 96 dní na základe štatistickej metódy. Pri poskytnutí ústnych vysvetlení výboru týkajúcich sa nových predložených údajov držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil, že predsa len ochranné lehoty pre dobytok nemohli byť určené na základe poskytnutých údajov.

Výbor CVMP rozhodol, že táto štatistická metóda by sa nemohla použiť na údajoch z novej poskytnutej štúdie. Alternatívna metóda by sa nemohla použiť kvôli tomu, že v poslednom časovom bode koncentrácie rezíduí v mieste vpichu boli vyššie ako 5-násobok MRL pre svaly.

S predložením nových štúdií rezíduí pre ošípané, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol na základe dvoch dodaných štúdií ochrannú lehotu 38 dní.

Výbor CVMP si všimol, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh vylúčil pri výpočte ochrannej lehoty dve pozorovania ako body ležiace mimo. Výbor CVMP usúdil, že to nebolo vedecky oprávnené.

Nemala by sa použiť ani štatistická ani alternatívna metóda, keďže rezíduá v posledných časových bodoch v mieste vpichu boli 6-násobkom MRL pre svaly.

Z pôvodnej štúdie eliminácie rezíduí u ošípaných výbor CVMP usúdil, že obličky boli limitujúcim tkanivom pre stanovenie ochrannej lehoty. Keď však výbor CVMP zobral do úvahy aj dve nové štúdie eliminácie rezíduí u ošípaných, usúdil, že všetky údaje naznačujú, že ochrannú lehotu určí eliminácia rezíduí v mieste vpichu.

Preto sa ochranné lehoty pre dobytok a ošípané nemohli odporúčať.

ODŮVODNENIE PRE POZASTAVENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE NA TRH

Keďže:

- výbor CVMP posúdil predložený návrh podaný podľa článku 35 smernice 2001/82/ES v záujme Spoločenstva z hľadiska bezpečnosti spotrebiteľov v súvislosti s povoleniami na uvedenie Suramoxu 15 % LA alebo variantov názvu tohto prípravku uvedených v prílohe I na trh na národných úrovniach;
- výbor CVMP zhodnotil informácie, ktoré poskytol držiteľ povolenia na uvedenie na trh v odpovedi na zoznam otázok odsúhlasených výborom CVMP, tvrdenia, ktoré poskytol držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu žiadosti o opätovné preskúmanie stanoviska a nové údaje o rezíduách dodané držiteľom povolenia na uvedenie na trh počas opätovného zvažovania názoru požadovaného Európskou komisiou;
- výbor CVMP usúdil, že na základe predložených údajov o eliminácii rezíduí týkajúcich sa eliminácie rezíduí amoxicilínu, keď sa podáva injekčne, nebolo možné stanoviť ochrannú lehotu pre dobytok a ošípané, pretože:
 - o u dobytky koncentrácia rezíduí na mieste podania injekcie v čase porážky stále prekračovala maximálne limity rezíduí;
 - o u ošípaných koncentrácie rezíduí v obličkách v čase porážky stále prekračovali maximálne limity rezíduí;
- výbor CVMP po zvážení poskytnutých údajov dospel k záveru, že súčasné stanovené ochranné lehoty pre dobytok a ošípané nezaručujú, že potraviny získané z liečených zvierat neobsahujú rezíduá, čo by mohlo predstavovať ohrozenie zdravia spotrebiteľa;

výbor CVMP odporúča pozastavenie povolení na uvedenie Suramoxu 15 % LA alebo variantov názvu tohto prípravku uvedených v prílohe I prezentovaného vo forme injekčnej suspenzie pre dobytok a ošípané.

Kvôli zváženiu zrušenia pozastavenia povolení na uvedenie na trh by boli potrebné údaje o eliminácii rezíduí v neskorších časových bodoch umožňujúce stanoviť ochranné lehoty pre mäso aj vnútornosti u dobytky aj ošípaných.

Kvôli zaručeniu harmonizovaného záveru o stanovení ochranných lehôt sa veľmi odporúča, aby výboru CVMP boli predložené na vyhodnotenie nové štúdie o eliminácii rezíduí určené na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh.