

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI, ŽIVALSKIH VRST,
POGOSTOSTI IN NAČINOV UPORABE ZDRAVILA, PRIPOROČENIH ODMERKOV,
KARENCE IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET V DRŽAVAH ČLANICAH, NA
KATERE SE NAPOTITVENI POSTOPEK NANAŠA**

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime izdelka	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pogostost in način uporabe zdravila	Priporočeni odmerki	Karenca (meso in mleko)
Češka republika	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15 % LA	Suspenzija za injiciranje	150 mg/ml	govedo, prašiči	Dve injekciji intramuskularno z vmesnim intervalom 48 ur	15 mg amoksicilina/kg tt (enakovredno 1ml/10 kg)	Meso in drobovina: govedo: 58 dni prašiči: 35 dni Mleko: 2,5 dni
Španija ¹	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15 % LA	Suspenzija za injiciranje	150 mg/ml	govedo, prašiči	Dve injekciji intramuskularno z vmesnim intervalom 48 ur	15 mg amoksicilina/kg tt (enakovredno 1ml/10 kg)	Meso in drobovina: govedo: 58 dni prašiči: 35 dni Mleko: 2,5 dni
Italija	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15 % LA	Suspenzija za injiciranje	150 mg/ml	govedo, prašiči	Dve injekciji intramuskularno z vmesnim intervalom 48 ur	15 mg amoksicilina/kg tt (enakovredno 1ml/10 kg)	Meso in drobovina: govedo: 58 dni prašiči: 35 dni Mleko: 2,5 dni
Francija ²	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15 % LA	Suspenzija za injiciranje	150 mg/ml	govedo, prašiči	Dve injekciji intramuskularno z vmesnim intervalom 48 ur	15 mg amoksicilina/kg tt (enakovredno 1ml/10 kg)	Meso in drobovina: govedo: 58 dni prašiči: 35 dni Mleko: 2,5 dni

¹ Odobritev dovoljenja za promet v teku

² Referenčna država članica za postopek medsebojnega priznavanja

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA ZAČASNI PREKLIC DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA SURAMOX 15 % LA³

1. Uvod

Zdravilo Suramox 15 % LA vsebuje amoksicilin, t.j. beta-laktamski antibiotik iz skupine penicilinov.

Predhodno je CVMP ocenil amoksicilin skupaj z ostalimi penicilini, da bi določil najvišje mejne vrednosti ostankov zdravila (MRL). Kljub temu ADI za peniciline ni bil določen. Na 36. seji Skupnega strokovnega odbora FAO/WHO za aditive za živila (JECFA) leta 1990 je bil obravnavan benzilpenicilin. Preučili so več primerov alergijske reakcije pri ljudeh po zaužitju hrane, vsebujoče ostanke penicilina. Poročila o dodatnih primerih, ki JEFCA niso bila na razpolago, so bila prav tako navedena v objavljeni literaturi. Očitno je bilo, da so ostanki penicilina povzročili alergijske reakcije pri potrošnikih in da so bile nekatere teh reakcij resne.

Pri določanju najvišjih vrednosti ostankov (MRL) za peniciline, je CVMP sprejel enak pristop kot Skupni strokovni odbor FAO/WHO za aditive za živila (JECFA). Zaradi primerov alergijskih reakcij pri zelo nizkih odmerkih je JEFCA priporočil, naj bo dnevni vnos benzilpenicilina s hrano tako nizek, kakor je to praktično mogoče, in na vsak način manjši od 30 µg sorodnega zdravila na osebo. CVMP je določil take MRL, da vnos z vso hrano pri potrošniku ne preseže te meje 30 µg. Tako je CVMP določil, da je najvišja mejna vrednost ostankov benzilpenicilina v užitem tkivu 50 µg/kg..

Na podlagi tega je CVMP predlagal MRL za amoksicilin in druge peniciline, amoksicilin pa je trenutno uvrščen v Prilogo I Uredbe Sveta (EGS) št. 2377/90, v skladu z naslednjo preglednico:

Farmakološka učinkovina	Označevalec ostanka	Živalska vrsta	MRL	Ciljno tkivo	Druge določbe
Amoksicilin	Amoksicilin	Vse vrste za proizvodnjo živil	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Mišica Maščoba Jetra Ledvica Mleko	

2. Ocena prvotno predloženih raziskav izločanja ostankov

Za napotitveni postopek obravnave je MAH predstavil eno raziskavo ostankov pri govedu in eno pri prašičih.

Pri govedu je deset samcev in deset samic (telesna teža: 184 ± 24 kg) prejelo dve intramuskularni injekciji zdravila Suramox 15 % LA z odmerkom 15 mg/kg tt (1 ml na 10 kg). Prvi odmerek je bil injiciran v mišice leve strani vratu, druga injekcija je bila dana 48 ur kasneje na desno stran vratu. Razpon vbrizgane količine je segal od 15,0 do 25,9 ml. Skupine po 4 živali (2 samca in 2 samici) so bile zaklane 1, 7, 14, 21 in 36 dni po zadnjem injiciranju. Pri zakolu so levo (prvo) mesto injiciranja vzeli za oceno lokalne tolerance. Poleg tega so vzeli vzorce mišic (mešani vzorec zadnje in sprednje četrti), maščobe (mešani vzorec perirenalne maščobe/maščobe pečice), cela jetra, obe ledvici in desno (zadnje) mesto injiciranja (približne dimenzije 10 cm premera in 6 cm globine). Vzorce so ohladili, homogenizirali in do analize, 4 do 6 mesecev kasneje, hranili pri -80 °C (obstoynost skladiščenja potrjena). Pri vseh vzorcih so analizirali koncentracije amoksicilina z metodo HPLC-UV z zahtevano mejo kvantifikacije 25 µg/kg za vsa tkiva.

Mesta injiciranja so vsebovala najvišje koncentracije ostankov, na drugem mestu so sledile ledvice. Na mestih injiciranja so bile koncentracije amoksicilina 5822 do 149831 µg/kg na 1. dan, pod mejo

³ Ali različic tega imena, kot so navedene v Dodatku I.
SL

kvantifikacije do 21724 µg/kg na 7. dan, pod mejo kvantifikacije do 1651 µg/kg na 14. dan, pod mejo kvantifikacije do 472 µg/kg na 21. dan in pod mejo kvantifikacije do 162 µg/kg na 36. dan.

Pri prašičih je deset samcev in deset samic (tt 42 ± 7 kg) prejelo dve intramuskularni injekciji zdravila Suramox 15 % LA z odmerkom 15 mg/kg tt (1 ml na 10 kg). Prvi odmerek je bil injiciran v mišice leve strani vratu, druga injekcija je bila dana 48 ur kasneje na desno stran vratu. Razpon vbrizgane količine je segal od 2,88 do 5,52 ml. Skupine po 4 živali (2 samca in 2 samici) so bile zaklane 1, 7, 14, 21 in 27 dni po zadnjem injiciranju. Pri zakolu so levo (prvo) mesto injiciranja vzeli za oceno lokalne tolerance. Poleg tega so vzeli vzorce mišic (mešan vzorec zadnje in sprednje četrti), kože in maščobe v naravnem razmerju, cela jetra, obe ledvici, in desno (zadnje) mesto injiciranja (približne dimenzije 10 cm premera in 6 cm globine). Vzorce so ohladili, homogenizirali in do analize, 4 do 6 mesecev kasneje, hranili pri -80 °C; obstojnost skladiščenja je bila potrjena. Pri vseh vzorcih so analizirali koncentracije amoksicilina z metodo HPLC-UV (HPLC-fluorescenca za jetra) z zahtevano mejo kvantifikacije 25 µg/kg za vsa tkiva.

Mesta injiciranja so vsebovala najvišje koncentracije ostankov, na drugem mestu so sledile ledvice. Vendar je profil izločanja ostankov v ledvicah pokazal neredno izločanje. Na mestih injiciranja so bile koncentracije amoksicilina 14209 do 109535 µg/kg na 1. dan, 358 to 5429 µg/kg na 7. dan, 182 to 2816 µg/kg na 14. dan, pod mejo kvantifikacije do 211 µg/kg na 21. dan in pod mejo kvantifikacije do 38 µg/kg na 27. dan. V ledvicah so bile koncentracije amoksicilina 5446 do 9896 µg/kg 1. dan, 45 do 811 µg/kg na 7. dan, pod mejo kvantifikacije na 14. dan, pod mejo kvantifikacije do 180 µg/kg na 21. dan in pod mejo kvantifikacije do 62 µg/kg na 27. dan.

2.1 Izračun karence za zdravilo Suramox 15 % LA

MAH je prvotno priskrbel podatke o ostankih pri govedu in prašičih, ki so bili zdravljeni s priporočenim odmerkom obravnavanega izdelka. Vendar izsledki teh raziskav na tej stopnji ne omogočajo določitve karence za govedo ali prašiče z zeleno stopnjo zanesljivosti.

Pri govedu je bilo tkivo za določitev karence mesto injiciranja, vendar so bile koncentracije amoksicilina na mestih injiciranja še pri zadnji časovni točki (ob zakolu) višje od MRL. Ker ni bil za priskrbljene podatke primeren niti statističen (velika ekstrapolacija) niti alternativen pristop (vrednosti nad MRL ob zadnji časovni točki), karenca v skladu z »Navodila: Pristop k usklajevanju karenc« (EMA/CVMP/036/95-FINAL) ni bila določena. Poleg tega so bili podatki vzeti pri živalih s telesno težo približno 200 kg, ki so prejele le eno injekcijo na dani odmerek in niso nujno reprezentativne za težje živali, ki potrebujejo več injekcij. Prav tako analitična metoda za določanje ostankov ni bila zadovoljivo potrjena.

Pri prašičih, težkih 40-50 kg, je bila na podlagi ostankov na mestih injiciranja določena karenca 35 dni. Vendar je profil izločanja ostankov v ledvicah nereden, koncentracije pa so bile še pri zadnji časovni točki (ob zakolu) višje od MRL. Zato so bile ledvice upoštevane kot tkivo za določitev karence. Razpoložljivi podatki niso omogočali zanesljive določitve karence glede na ostanke v ledvicah niti po statistični niti po alternativni metodi.

3. Ponovna preučitev mnenja

V podrobnostih o podlagi za svojo prošnjo za ponovno preučitev mnenja MAH trdi, da je treba tri izmed osmih vzorcev ledvic s koncentracijami amoksicilina višjimi od MRL na 21. in 27. dan po zadnjem dajanju, imeti za artefakte zaradi nenormalnega kinetičnega profila izločanja ostankov.

Medtem ko bi najdene koncentracije amoksicilina nad MRL v dveh časovnih točkah, ki sta sledili očitno čistemu rezultatu po 14 dneh, lahko bile artefakt, pa je možno trditi tudi, da so rezultati dobljeni po 14 dneh tisti, ki so nezanesljivi. Ob upoštevanju, da je bila raziskava v skladu z dobro laboratorijsko prakso, CVMP ne more kar tako prezreti teh rezultatov, zlasti ker so bili v celoti najdeni trije "pozitivni" rezultati.

MAH je nadalje trdil, da uporabljena metoda verjetno ni bila dovolj robustna in citiral nedavno publikacijo, v kateri je omenjeno, da so za izboljšanje metode obnovljivosti potrebni deproteinizacijski koraki. Ob predpostavki, da MAH ponuja veljavno znanstveno razlago in bi torej metoda za izboljšanje obnovljivosti morala vključevati dodaten očiščevalni korak, pa je bil ta argument pomanjkljiv, saj bi to pomenilo, da bi lahko bili vsi rezultati iz vzorcev nezadostni. Poleg tega je bila uporabljena metoda potrjena z uporabo ojačanih vzorcev v določenem obsegu. Ker so potrjeni podatki znotraj sprejetih specifikacij, se CVMP ne more strinjati, da je primerno izsledke, ki presegajo MRL, enostavno prezreti kot artefakte.

Nazadnje je MAH trdil, da je bilo z uporabljenimi fluorimetričnimi metodami možno zaznati ostanke produktov, ki nastanejo ob razgradnji amoksicilina, in so torej sporočene koncentracije lahko previsoko ocenjene. Ker je bila potrjena metoda uporabljena z ustreznimi kontrolami, je CVMP menil, da je ni primerno razveljaviti, in hkrati trditi, da je veljavna za vse druge rezultate.

4. Ocena novih podatkov, predloženih po zahtevi za ponovno preučitev s strani Evropske komisije

Med postopkom ponovne preučitve mnenja je bila predložena ena nova raziskava, skladna z dobro laboratorijsko prakso, pri govedu in dve dopolnilni raziskavi ostankov, skladni z dobro laboratorijsko prakso, pri prašičih.

Šestnajst glav govedi je bilo zaklanih 7, 14, 46 in 57 dni po zdravljenju z zdravilom Suramox. Ob vseh časovnih točkah so bili ostanki v mišični masi, maščevju, jetrih in ledvicah manjši od MRL. Ostanki na mestih injiciranja so bili visoki in ob zadnji časovni točki še vedno petkrat višji od MRL za mišično maso.

Šestnajst prašičev je bilo zaklanih 7, 14, 21 in 27 dni po zdravljenju z zdravilom Suramox. Ob vseh časovnih točkah so bili ostanki v mišični masi, maščevju in jetrih manjši od MRL. Ostanki v ledvicah so bili po 7 dneh v razponu od vrednosti pod mejo kvantifikacije do 150 µg/kg, ob drugih časovnih točkah pa pod mejo kvantifikacije. Ostanki na mestih injiciranja so bili visoki in ob zadnji časovni točki še vedno petkrat višji od MRL za mišično maso.

V dopolnilni raziskavi je bilo zaklanih osem prašičev 30 in 36 dni po zdravljenju z zdravilom Suramox. Preučevani so bili le ostanki na mestih injiciranja. Rezultati, o katerih so poročali, so nakazovali vrednosti ostankov pod MRL za mišično maso ob vseh časovnih točkah, razen pri eni živali ob zadnji časovni točki, pri kateri je bila koncentracija šestkrat večja od MRL za mišično maso. Za eno žival ni poročila o rezultatu ob 30 dnevih.

5. Določitev karence na podlagi upoštevanja vseh razpoložljivih raziskav ostankov pri prašičih in govedu

Ob predložitvi novih raziskav ostankov za govedo je imetnik dovoljenja za promet predlagal karenci 96 dni, temelječo na statistični metodi. Vendar pa se je pri podajanju ustne razlage v zvezi z novo predloženimi podatki Odboru imetnik dovoljenja za promet strinjal, da na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče določiti karence za govedo.

CVMP je zaključil, da na podlagi predloženih podatkov iz nove študije ni mogoče uporabiti statistične metode. Alternativne metode ni bilo mogoče uporabiti, ker so bile koncentracije ostankov na mestu injiciranja v zadnji časovni točki do petkrat višje od MRL za mišično maso.

Ob predložitvi novih študij o ostankih zdravila za prašiče je imetnik dovoljenja za promet predlagal karenci 38 dni, temelječo na dveh predloženih študijah.

CVMP je ugotovil, da je MAH pri izračunavanju karence izključil dva dobljena rezultata kot posamični napaki. CVMP je menil, da to ni bilo znanstveno utemeljeno. Ker so bile koncentracije ostankov na mestu injiciranja v zadnji časovni točki do šestkrat višje od MRL za mišično maso, ni bilo mogoče uporabiti ne statistične ne alternativne metode.

Na podlagi prvotne študije o izločanju ostankov pri prašičih je CVMP zaključil, da so bila ledvice omejevalno tkivo za določitev karence. Vendar pa CVMP, upoštevaje tudi dve novi raziskavi izločanja ostankov pri prašičih, ugotavlja, da celokupni podatki nakazujejo, da je za določitev karence odločilno izločanje ostankov.

Posledično karenc za govedo in prašiče ni mogoče priporočiti.

PODLAGA ZA UMIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev, sproženo v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES v interesu Skupnosti glede varnosti potrošnika, v zvezi z nacionalnimi dovoljenji za promet z zdravilom Suramox 15 % LA ali različic tega imena, kot so navedene v Dodatku I;
- CVMP je ocenil podatke, ki jih je posredoval imetnik dovoljenja za promet v odgovor na seznam vprašanj, ki so zanimala CVMP, argumente, ki jih je imetnik dovoljenja za promet predložil v podporo svoji prošnji za ponovno preučitev mnenja, ter nove podatke o ostankih, ki jih je imetnik dovoljenja za promet dal na voljo med ponovno preučitvijo mnenja, izvedeno na zahtevo Evropske komisije;
- CVMP je menil, da na podlagi predloženih podatkov o izločanju ostankov v zvezi z izločanjem ostankov amoksicilina, kadar je ta injiciran, ni bilo mogoče določiti karence za govedo in prašiče, ker:
 - o so bile pri govedu koncentracije ostankov na mestu injiciranja v zadnji časovni točki, to je ob zakolu, še vedno višje od MRL;
 - o so bile pri prašičih koncentracije ostankov v ledvicah še v zadnji časovni točki, to je ob zakolu, še vedno višje od MRL;
- CVMP je ob upoštevanju predloženih podatkov zaključil, da trenutno določene karence za goveje in prašičje meso niso dovolj ustrezne, da bi zagotovili, da živila, proizvedena iz zdravljenih živali, ne vsebujejo ostankov zdravila, ki bi utegnili predstavljati nevarnost za zdravje potrošnika;

CVMP priporoča umik dovoljenj za promet z zdravilom Suramox 15 % LA in različic tega imena kot so navedene v Dodatku I, ki so na voljo kot suspenzija za injiciranje za prašiče in govedo.

Za odpravo umika dovoljenja za promet z zdravilom bi bili potrebni podatki o izločanju ostankov za kasnejše časovne točke, ki bi omogočali določitev karenc za meso in drobovino govedu in prašičev.

Da bi zagotovili usklajen sklep o določitvi karenc, je močno priporočljivo, da se morebitne nove raziskave izločanja ostankov, namenjene za odpravo začasnega preklica dovoljenja za promet, predložijo v oceno CVMP.