

## **BILAGA I**

**LISTA ÖVER NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR, DJURSLAG,  
ADMINISTRERINGSFREKVENNS OCH ADMINISTRERINGSSÄTT, REKOMMENDERADE  
DOSER, KARENSPERIODER OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR  
FÖRSÄLJNING I DE MEDLEMSSTATER SOM BERÖRS AV  
HÄNSKJUTNINGSFÖRFARANDET**

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Fantasinamn	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administrering sfrekvens och administrering ssätt	Rekommenderad dos	Karenstid (kött och mjölk)
Tjeckien	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-16 Carros Cedex	Suramox 15 % LA	Injektionsvätska, suspension	150 mg/ml	Nöt, svin	Två intramuskulära injektioner med 48 timmars intervall	15 mg amoxicillin/kg kroppsvikt (motsvarar 1ml/10 kg)	Kött och inälvor: Nöt: 58 dagar Svin: 35 dagar  Mjölk: 2,5 dagar
Spanien <sup>1</sup>	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-16 Carros Cedex	Stabox 15 % LA	Injektionsvätska, suspension	150 mg/ml	Nöt, svin	Två intramuskulära injektioner med 48 timmars intervall	15 mg amoxicillin/kg kroppsvikt (motsvarar 1ml/10 kg)	Kött och inälvor: Nöt: 58 dagar Svin: 35 dagar  Mjölk: 2,5 dagar
Italien	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-16 Carros Cedex	Stabox 15 % LA	Injektionsvätska, suspension	150 mg/ml	Nöt, svin	Två intramuskulära injektioner med 48 timmars intervall	15 mg amoxicillin/kg kroppsvikt (motsvarar 1ml/10 kg)	Kött och inälvor: Nöt: 58 dagar Svin: 35 dagar  Mjölk: 2,5 dagar
Frankrike <sup>2</sup>	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-16 Carros Cedex	Suramox 15 % LA	Injektionsvätska, suspension	150 mg/ml	Nöt, svin	Två intramuskulära injektioner med 48 timmars intervall	15 mg amoxicillin/kg kroppsvikt (motsvarar 1ml/10 kg)	Kött och inälvor: Nöt: 58 dagar Svin: 35 dagar  Mjölk: 2,5 dagar

<sup>1</sup> Godkännande för försäljning under behandling

<sup>2</sup> Referensmedlemsstat för förfarandet för ömsesidigt godkännande

## **BILAGA II**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL FÖR TILFÄLLIGT UPPHÄVANDE AV GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

### ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV SURAMOX 15% LA <sup>3</sup>

#### 1. Inledning

Suramox 15 % LA innehåller amoxicillin som är ett betalaktamantibiotikum som tillhör gruppen penicilliner.

Amoxicillin utvärderades tidigare av CVMP tillsammans med andra penicilliner för att fastställa gränsvärden för högsta tillåtna restmängder (MRL). Något ADI för penicilliner fastställdes emellertid inte. Benzylpenicillin togs under övervägande av JECFA, FAO:s och WHO:s gemensamma expertgrupp för livsmedelstillsatser, vid dess 36:e möte år 1990. Flera fall av allergiska reaktioner hos människa efter intag av livsmedel innehållande penicillinrester granskades. Rapporter om ytterligare fall, vilka inte fanns tillgängliga för JECFA, hade också rapporterats i den publicerade litteraturen. Det stod klart att penicillinrester har orsakat allergiska reaktioner hos konsumenter och att vissa av dessa reaktioner har varit allvarliga.

Vid fastställandet av högsta tillåtna restvärden (MRL) för penicillinerna använde CVMP samma metod som JECFA. Med vetskap om fall av allergiska reaktioner vid mycket låga doser, rekommenderade JECFA att det dagliga intaget av benzylpenicillin från livsmedel skulle hållas så lågt som möjligt och i varje fall ligga under 30 µg modersubstans per person. CVMP fastställde MRL-värden som skulle medföra att konsumenternas samlade intag genom mat inte översteg denna gräns på 30 µg. De MRL-värden som CVMP fastställde för benzylpenicillin var således 50 µg/kg för ätliga vävnader.

Med utgångspunkt i detta föreslog CVMP högsta tillåtna restmängder för amoxicillin och andra penicilliner, och amoxicillin finns nu med i bilaga I i rådets förordning (EEG) nr 2377/90, i enlighet med tabellen:

Farmakologiskt aktiv substans	Markörrest	Djurslag	MRL	Mål-vävnad	Övriga bestämmelser
Amoxicillin	Amoxicillin	Alla livsmedelsproducerande djurslag	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Muskler Fett Lever Njurar Mjölk	

#### 2. Utvärdering av de resthaltsstudier som inlämnades initialt

Vid hänskjutningsförfarandet presenterade MAH en resthaltsstudie på nöt och en på svin.

När det gällde nöt fick tio handjur och tio hondjur (kroppsvikt: 184 ± 24 kg) två intramuskulära injektioner av Suramox 15 % LA i en dos på 15 mg/kg kroppsvikt (1 ml per 10 kg). Den första injektionen gavs i musklerna på vänster sida av halsen och den andra injektionen gavs 48 timmar senare på höger sida av halsen. Injektionsvolymerna varierade mellan 15,0 och 25,9 ml. Grupper om 4 djur (2 handjur och 2 hondjur) slaktades 1, 7, 14, 21 och 36 dagar efter sista injektionen. Vid slakten togs det vänstra (första) injektionsstället för lokal toleransanalys. Dessutom togs prover från muskler (blandat prov från muskler på bakdel/framdel), fett (blandat prov från perirentalt fett/fett i omentum), hela levern, båda njurarna och högra (sista) injektionsstället (ungefär 10 cm i diameter och 6 cm djupt). Dessa prover kylades, homogeniserades och förvarades vid -80 °C fram till analys 4 till 6 månader senare (lagringsstabilitet bekräftad). Alla prover analyserades med avseende på amoxicillinkoncentrationer med hjälp av en HPLC-UV-metod med en påstådd kvantifieringsgräns på 25 µg/kg för alla vävnader.

<sup>3</sup> eller variationer av det namnet enligt bilaga I

De högsta restkoncentrationerna fanns på injektionsställena, de näst högsta i njurarna. På injektionsställena var amoxicillinkoncentrationerna 5 822 till 149 831 µg/kg dag 1, under kvantifieringsgränsen till 21 724 µg/kg dag 7, under kvantifieringsgränsen till 1 651 µg/kg dag 14, under kvantifieringsgränsen till 472 µg/kg dag 21 och under kvantifieringsgränsen till 162 µg/kg dag 36.

När det gäller svin fick tio handjur och tio hondjur (kroppsvikt  $42 \pm 7$  kg) två intramuskulära injektioner med Suramox 15 % LA i en dos på 15 mg/kg kroppsvikt (1 ml per 10 kg). Den första injektionen gavs i musklerna på vänster sida av halsen och den andra injektionen gavs 48 timmar senare på höger sida av halsen. Injektionsvolymerna varierade mellan 2,88 och 5,52 ml. Grupper om 4 djur (2 handjur och 2 hondjur) slaktades 1, 7, 14, 21 och 27 dagar efter sista injektionen. Vid slakten togs det vänstra (första) injektionsstället för lokal toleransanalys. Dessutom togs prover från muskler (blandat prov från muskler på bakdel/framdel), hud + fett i naturliga proportioner, hela levern, båda njurarna och högra (sista) injektionsstället (ungefär 10 cm i diameter och 6 cm djupt). Dessa prover kylades, homogeniserades och förvarades vid -80 °C fram till analys 4 till 6 månader senare, lagringsstabiliteten bekräftades. Alla prover analyserades med avseende på amoxicillinkoncentrationer med hjälp av en HPLC-UV-metod (HPLC-fluorescens för lever) med en påstådd kvantifieringsgräns på 25 µg/kg för alla vävnader.

De högsta restkoncentrationerna fanns på injektionsställena, de näst högsta i njurarna. Resthaltsprofilen i njurarna var emellertid oregelbunden. På injektionsställena var amoxicillinkoncentrationerna 14 209 till 109 535 µg/kg dag 1, 358 till 5 429 µg/kg dag 7, 182 till 2 816 µg/kg dag 14, under kvantifieringsgränsen till 211 µg/kg dag 21 och under kvantifieringsgränsen till 38 µg/kg dag 27. I njurarna var amoxicillinkoncentrationerna 5 446 till 9 896 µg/kg dag 1, 45 till 811 µg/kg dag 7, under kvantifieringsgränsen dag 14, under kvantifieringsgränsen till 180 µg/kg dag 21 och under kvantifieringsgränsen till 62 µg/kg dag 27.

## 2.1 Beräkning av karensperioder för Suramox 15 % LA

Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll initialt resthaltsdata från nöt och svin vid användning av föreliggande produkt i den rekommenderade dosen för behandling. De data som genererades från dessa studier gjorde det emellertid inte möjligt, i det skedet, att fastställa karensperioder för nöt och svin med önskad nivå av tillförlitlighet.

För nöt var injektionsstället den vävnad som bestämde karenstiden, och restkoncentrationerna av amoxicillin på injektionsställena låg fortfarande över MRL vid sista slakttillfället. Varken den statistiska (stor extrapolering) eller den alternativa metoden (värden över MRL vid sista tidpunkten) kunde användas för de data som erhöles, och därför kunde karensperioden inte fastställas i enlighet med *"Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods"* (EMA/CVMP/036/95-FINAL). Dessutom kom data från djur som vägde ungefär 200 kg och som endast fick en injektion per dosadministrering, vilket inte nödvändigtvis är representativt för tyngre djur som behöver flera injektioner. Den analytiska metoden för bestämning av rester var dessutom inte tillräckligt validerad.

För svin på 40–50 kg var det möjligt att komma fram till en karensperiod på 35 dagar baserat på rester på injektionsställena. Resterna i njurarna visade emellertid en oregelbunden resthaltsprofil och koncentrationer över MRL observerades fortfarande vid sista slakttillfället. Därför ansågs njurarna vara den vävnad som bestämde karensperioden. Med de data som förelåg gick det inte att fastställa en tillförlitlig karensperiod baserat på resterna i njurarna vare sig med den statistiska eller alternativa metoden.

## 3. Förnyad prövning av yttrandet

I de utförliga skälen för en förnyad prövning av yttrandet hävdade innehavaren av godkännandet för försäljning att tre av de åtta njurproverna med amoxicillinkoncentrationer högre än MRL vid 21 och 27 dagar efter sista administreringen borde anses som artefakter på grund av den onormala kinetiska resthaltsprofilen.

Man skulle kunna hävda att det var en artefakt att man fann amoxicillinkoncentrationer över MRL vid två tidpunkter efter det tydliga resultatet vid 14 dagar, men man skulle lika gärna kunna hävda att det var resultaten efter 14 dagar som var otillförlitliga. Eftersom studien följde GLP kan CVMP inte så lätt avfärda resultaten i fråga, i synnerhet som man fann sammanlagt tre ”positiva” prover.

Innehavaren av godkännandet för försäljning hävdade vidare att metoden förmodligen inte var tillräckligt kraftfull och återopade en färsk publikation där man tar upp behovet av olika deproteiniseringssteg för att förbättra återvinningen. Om man antar att innehavaren av godkännandet för försäljning har ett godtagbart vetenskapligt argument, och att metoden således skulle ha inbegripit ett extra reningssteg för att förbättra återvinningen, så var svagheten i resonemanget att alla provresultat därför skulle kunna vara underskattade. Dessutom validerades metoden över ett spektrum med spetsade prover. Eftersom valideringsdata föll inom de accepterade specifikationerna kunde CVMP inte enas om att det var lämpligt att bara avfärda resultaten som låg över MRL som artefakter.

Innehavaren av godkännandet för försäljning hävdade slutligen att det gick att upptäcka rester av amoxicillindegraderingsprodukter med den fluorimetriska metod som användes, och att de rapporterade koncentrationerna således kan ha varit överskattade. Eftersom en validerad metod användes tillsammans med lämpliga kontroller ansåg CVMP att det inte var lämpligt att ogiltigförklara metoden samtidigt som man hävdade att den var giltig för alla andra resultat.

#### **4. Utvärdering av nya data beträffande Europeiska kommissionens begäran om en förnyad prövning av yttrandet**

En ny GLP-studie av nöt och två kompletterande GLP-resthaltsstudier av svin redovisades under förfarandet för en förnyad prövning av yttrandet.

Sexton nötdjur slaktades 7, 14, 46 och 57 dagar efter behandling med Suramox. Restvärdena i muskler, fett, lever och njurar låg under MRL vid samtliga tidpunkter. Restvärdena på injektionsställena var höga och låg fortfarande upp till 5 gånger över muskel-MRL vid den sista tidpunkten.

Sexton svin slaktades 7, 14, 21 och 27 dagar efter behandling med Suramox. Restvärdena i muskler, fett och lever låg under MRL vid samtliga tidpunkter. Intervallet för restvärdena i njurar låg mellan ett värde under kvantifieringsgränsen och upp till 150 µg/kg vid 7 dagar och låg under kvantifieringsgränsen vid senare tidpunkter. Restvärdena på injektionsställena var höga och låg fortfarande upp till 5 gånger över muskel-MRL vid den sista tidpunkten.

I en kompletterande studie slaktades 8 svin 30 och 36 dagar efter behandling med Suramox. Endast rester på injektionsställena undersöktes. De redovisade resultaten visade restvärden under muskel-MRL vid samtliga tidpunkter med undantag av 1 djur vid den sista tidpunkten, som hade en koncentration som låg 6 gånger över muskel-MRL. För ett djur redovisades inte resultatet vid 30 dagar.

#### **5. Fastställande av karenperiod efter beaktande av samtliga tillgängliga resthaltsstudier för svin och nöt**

Med inlämnandet av den nya resthaltsstudien för nöt föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning en karenperiod om 96 dagar på grundval av den statistiska metoden. När innehavaren av godkännandet för försäljning gav muntliga förklaringar till kommittén beträffande de nya inlämnade uppgifterna höll denne med om att karenperioder för nöt inte kunde fastställas på grundval av de tillgängliga uppgifterna.

CVMP konstaterade att den statistiska metoden inte kunde användas med utgångspunkt i de presenterade uppgifterna från den nya studien. En alternativ metod kunde inte användas på grund av att restkoncentrationerna på injektionsstället vid den sista tidpunkten var upp till 5 gånger högre än muskel-MRL.

Med inlämnandet av de nya resthaltsstudierna för svin föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning en karenperiod om 38 dagar på grundval av de två presenterade studierna.

CVMP noterade att innehavaren av godkännandet för försäljning hade uteslutit två observationer som extremvärden när karensperioden beräknades. CVMP fann att detta inte var vetenskapligt motiverat. Varken den statistiska eller den alternativa metoden kunde användas, eftersom restvärdena på injektionsstället vid den sista tidpunkten låg upp till 6 gånger över muskel-MRL.

Utifrån den ursprungliga resthaltsstudien på svin konstaterade CVMP att njurarna var den vävnad som begränsade fastställandet av en karensperiod. Men om man även tar hänsyn till de två nya resthaltsstudierna på svin, säger CVMP sammanfattningsvis att uppgifterna i sin helhet visar att resthalterna på injektionsstället kommer att avgöra karensperioden.

Därför kunde inte karensperioder för nöt och svin rekommenderas.

## SKÄL FÖR TILLFÄLLIGT UPPHÄVANDE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Med beaktande av följande rekommenderar CVMP att godkännandet för försäljning för Suramox 15% LA och variationer på det namnet (se bilaga I) som levereras som injicerbar suspension för svin och nöt tillfälligt ska upphävas:

- CVMP beaktade det ärende som hänskjutits i överensstämmelse med artikel 35 i direktiv 2001/82/EG i gemenskapens intresse när det gäller konsumentssäkerhet för nationella godkännanden för försäljning för Suramox 15% LA och variationer på det namnet som anges i bilaga I.
- CVMP utvärderade den information som lämnats av innehavaren av godkännandet för försäljning som svar på den frågelistan som CVMP enats om, den argumentation som lämnats av innehavaren av godkännandet för försäljning som stöd för begäran om förnyad prövning av yttrandet och nya restdata som innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahållit under den förnyade prövning av yttrandet som Europeiska kommissionen begärt.
- CVMP ansåg att det inte gick att fastställa en karenstid för nöt och svin med utgångspunkt i de resthaltsdata som lämnats för resterna av amoxicillin när det administreras genom injektion, eftersom
  - o restkoncentrationen på injektionsstället hos nöt fortfarande låg över MRL vid sista slakttillfället,
  - o restkoncentrationerna i njurarna hos svin fortfarande låg över MRL vid sista slakttillfället.
- Efter att ha beaktat de uppgifter som lämnats fann CVMP att de aktuella karenstiderna för nöt och svin inte är någon garanti för att livsmedel från de behandlade djuren inte innehåller rester som kan utgöra en hälsorisk för konsumenten.

För att överväga ett återkallande av det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning skulle det krävas resthaltsdata vid senare tidpunkter, vilket skulle medge ett fastställande av karenperioder för kött och inälvor från både nöt och svin.

För att det ska gå att dra en harmoniserad slutsats angående fastställandet av karenperioderna rekommenderas starkt att alla nya resthaltsstudier med syfte att återkalla det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning inlämnas till CVMP för en utvärdering.