

## **BILAG I**

**LISTE OVER NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER, DYREARTER,  
INDGIVELSESVÆJ OG -HYPPIGHED, ANBEFALEDE DOSER,  
TILBAGEHOLDELSESTIDER SAMT  
INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I DE MEDLEMSSTATER,  
DER BERØRES AF INDBRINGELSEN**

Medlemsstat	Indehaveren af markedsføringstilladelsen	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyreart	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Den Tjekkiske Republik	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex France	Suramox 15% LA	Injektionsvæske, suspension	150 mg/ml	Kvæg, svin	To intramuskulære injektioner med 48 timers mellemrum	15 mg amoxicillin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/10 kg)	Kød og indmad: Kvæg: 58 dage Svin: 35 dage  Mælk: 2,5 dage
Spanien <sup>1</sup>	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex France	Stabox 15% LA	Injektionsvæske, suspension	150 mg/ml	Kvæg, svin	To intramuskulære injektioner med 48 timers mellemrum	15 mg amoxicillin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/10 kg)	Kød og indmad: Kvæg: 58 dage Svin: 35 dage  Mælk: 2,5 dage
Italy	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex France	Stabox 15% LA	Injektionsvæske, suspension	150 mg/ml	Kvæg, svin	To intramuskulære injektioner med 48 timers mellemrum	15 mg amoxicillin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/10 kg)	Kød og indmad: Kvæg: 58 dage Svin: 35 dage  Mælk: 2,5 dage
Frankrig <sup>2</sup>	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex France	Suramox 15% LA	Injektionsvæske, suspension	150 mg/ml	Kvæg, svin	To intramuskulære injektioner med 48 timers mellemrum	15 mg amoxicillin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/10 kg)	Kød og indmad: Kvæg: 58 dage Svin: 35 dage  Mælk: 2,5 dage

<sup>1</sup> Markedsføringstilladelse under behandling

<sup>2</sup> Referencemedlemsstaten for den gensidige anerkendelsesprocedure

## **BILAG II**

### **FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR SUSPENDERING AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE**

## FAGLIGE KONKLUSIONER

### SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF SURAMOX 15% LA<sup>3</sup>

#### 1. Indledning

Suramox 15% LA indeholder amoxicillin, der er et  $\beta$ -lactamantibiotikum tilhørende penicillingruppen.

Amoxicillin var tidligere sammen med andre penicilliner blevet vurderet af CVMP med henblik på at fastsætte maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL-værdier). Der blev imidlertid ikke fastsat en ADI-værdi for penicilliner. Benzylpenicillin blev behandlet af Det Fælles FAO/WHO-ekspertudvalg for Tilsætningsstoffer i Levnedsmidler (JECFA) på dettes 36. møde i 1990. Der blev her gennemgået en række tilfælde, hvor der var forekommet allergiske reaktioner hos mennesker efter indtagelse af fødevarer indeholdende penicillinrester. I litteraturen er beskrevet andre tilfælde, der ikke har været tilgængelige for JECFA. Det er åbenbart, at penicillinrester har påført forbrugere allergiske reaktioner, som i visse tilfælde har været alvorlige.

Til fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL-værdier) for penicillinerne har CVMP benyttet samme fremgangsmåde som Det Fælles FAO/WHO-ekspertudvalg for Tilsætningsstoffer i Levnedsmidler (JECFA). På baggrund af kendte tilfælde af allergiske reaktioner ved meget små doser anbefalede JECFA, at den daglige indtagelse af benzylpenicillin med føden holdes så lav som praktisk muligt, og i alle tilfælde under 30  $\mu\text{g}$  moderstof pr. person. CVMP har fastsat MRL-værdierne således, at forbrugers samlede indtagelse med føden ikke vil overskride denne grænse på 30  $\mu\text{g}$ . CVMP fastlagde på denne måde en MRL-værdi for benzylpenicillin på 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  for spiseligt væv.

På dette grundlag har CVMP foreslået MRL-værdier for amoxicillin og andre penicilliner, og amoxicillin indgår nu bilag I til Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90 som angivet i følgende tabel:

Farmakologisk aktivt stof	Restmarkør	Dyreart	MRL-værdi	Målorgan	Andre bestemmelser
Amoxicillin	Amoxicillin	Alle levnedsmiddelproducerende arter	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Muskel Fedt Lever Nyre Mælk	er

#### 2. Vurdering af de oprindeligt forelagte restkoncentrationsundersøgelser

Til indbringelsesproceduren fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen en restkoncentrationsundersøgelse i kvæg og en i svin.

I undersøgelsen i kvæg fik ti handyr og ti hundyr (legemsvægt:  $184 \pm 24$  kg) to intramuskulære injektioner med Suramox 15% LA i en dosis på 15 mg/kg legemsvægt (1 ml pr. 10 kg). Den første injektion blev givet i musklerne på venstre side af halsen, den anden blev givet 48 timer senere på højre side af halsen. Injektionsvolumenet var mellem 15,0 og 25,9 ml. Grupper på fire dyr (to handyr og to hundyr) blev slagtet 1, 7, 14, 21 og 36 dage efter den sidste injektion. Ved slagtingen udtoges en prøve fra injektionsstedet fra venstre side (første injektion) til bedømmelse af den lokale tolerance. Desuden udtoges prøver af muskel (blandede prøver af muskel fra bagfjerdning/forfjerdning), fedt (blandet prøve af perirentalt fedt/net), hele leveren, begge nyrer og det højre (sidste) injektionssted (prøvens diameter ca. 10 cm, dybde ca. 6 cm). Prøverne blev afkølet, homogeniseret og opbevaret ved  $-80$  °C, indtil de blev analyseret 4 til 6 måneder senere (stabiliteten ved opbevaring er verificeret). I alle prøver blev indholdet af amoxicillin bestemt med en HPLC-UV-metode med en angiven kvantificeringsgrænse på 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  for alle væv.

<sup>3</sup> Eller varianter af dette navn som angivet i bilag I  
DA

Den højeste restkoncentration fandtes i væv fra injektionsstedet, efterfulgt af nyrerne. På injektionsstedet var koncentrationen af amoxicillin 5 822 til 149 831 µg/kg på dag 1, under kvantificeringsgrænsen til 21 724 µg/kg på dag 7, under kvantificeringsgrænsen til 1 651 µg/kg på dag 14, under kvantificeringsgrænsen til 472 µg/kg på dag 21 og under kvantificeringsgrænsen til 162 µg/kg på dag 36.

I undersøgelsen i svin blev ti handyr og ti hundyr (legemsvægt  $42 \pm 7$  kg) indgivet to intramuskulære injektioner med Suramox 15% LA i en dosis på 15 mg/kg legemsvægt (1 ml pr. 10 kg). Den første injektion blev givet i musklerne på venstre side af halsen, den anden blev givet 48 timer senere på højre side af halsen. Injektionsvolumenet var mellem 2,88 og 5,52 ml. Grupper på fire dyr (to handyr og to hundyr) blev slagtet 1, 7, 14, 21 og 27 dage efter den sidste injektion. Ved slagtingen udtoges en prøve fra injektionsstedet fra venstre side (første injektion) til bedømmelse af den lokale tolerance. Desuden udtoges prøver af muskeltvæv (blandet prøve af muskel fra skinke/forende), fedt (blandet prøve af hud + fedt i naturligt forhold), hele leveren, begge nyrer og det højre (sidste) injektionssted (prøvens diameter ca. 10 cm, dybde ca. 6 cm). Prøverne blev afkølet, homogeniseret og opbevaret ved -80 °C, indtil de analyseredes 4 til 6 måneder senere (opbevaringsstabiliteten er verificeret). I alle prøver blev indholdet af amoxicillin bestemt med en HPLC-UV metode (HPLC-fluorescens til lever) med en angiven kvantificeringsgrænse på 25 µg/kg for alle væv.

Den højeste restkoncentration fandtes i væv fra injektionsstedet, efterfulgt af nyrerne. Forløbet af restkoncentrationen i nyrerne tydede imidlertid på en irregulær depletionsprofil. På injektionsstedet var koncentrationen af amoxicillin 14 209 til 109 535 µg/kg på dag 1, 358 til 5 429 µg/kg på dag 7, 182 til 2 816 µg/kg på dag 14, under kvantificeringsgrænsen til 211 µg/kg på dag 21 og under kvantificeringsgrænsen til 38 µg/kg på dag 27. I nyrerne var koncentrationen af amoxicillin 5 446 til 9 896 µg/kg på dag 1, 45 til 811 µg/kg på dag 7, under kvantificeringsgrænsen på dag 14, under kvantificeringsgrænsen til 180 µg/kg på dag 21 og under kvantificeringsgrænsen til 62 µg/kg på dag 27.

### **2.1 Beregning af tilbageholdelsestider for Suramox 15% LA**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde oprindeligt restkoncentrationsdata fra undersøgelser i kvæg og svin, hvor produktet er anvendt i den anbefalede dosering. Resultaterne af disse undersøgelser giver imidlertid ikke på dette trin mulighed for at fastsætte tilbageholdelsestider for kvæg eller svin med den nødvendige sikkerhed.

For kvæg var injektionsstedet det bestemmende væv for fastsættelse af tilbageholdelsestiden, og restkoncentrationen af amoxicillin på injektionsstedet var stadig over MRL-værdien på tidspunktet for sidste slagting. Hverken den statistiske metode (stor ekstrapolation) eller den alternative metode (overskridelse af MRL-værdien ved det seneste tidspunkt) kunne anvendes på de forelagte resultater. Der kunne derfor ikke fastsættes en tilbageholdelsestid som foreskrevet i "Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods" (EMA/CVMP/036/95-FINAL). Desuden er resultaterne målt på dyr, der vejede ca. 200 kg, og på hvilke hver dosis blev indgivet som kun én injektion, hvilket ikke nødvendigvis er repræsentativt for større dyr, der kræver flere injektioner. Yderligere er analysemetoderne til bestemmelse af restkoncentrationerne ikke tilstrækkeligt valideret.

For svin på 40-50 kg kan der udledes en tilbageholdelsestid på 35 dage på grundlag af restkoncentrationerne på injektionsstedet. Nyrerne udviste imidlertid en irregulær depletionsprofil, og restkoncentrationer over MRL-værdien forekom stadig ved sidste slagtetidspunkt. Nyrerne anses derfor for at være det bestemmende organ for fastsættelsen af tilbageholdelsestiden. De foreliggende restkoncentrationsdata for nyrerne giver hverken med den statistiske eller den alternative metode mulighed for at fastsætte en sikker tilbageholdelsestid.

### **3. Fornyet overvejelse af udtalelsen**

I sin nærmere begrundelse for anmodningen om fornyet overvejelse fremførte indehaveren af markedsføringstilladelsen, at resultaterne for tre ud af otte prøver af nyrevæv med koncentrationer af amoxicillin over MRL-værdien 21 og 27 dage efter sidste administration burde anses for artefakter på grund af den abnorme kinetiske depletionsprofil for restkoncentrationer.

Skønt fundet af amoxicillinkoncentrationer over MRL-værdien til to tidspunkter efter det tilsyneladende klare resultat ved 14 dage kan tænkes at være et artefakt, kunne man lige så godt hævde, at det er resultatet ved 14 dage, der må anses for upålideligt. I betragtning af, at undersøgelsen var i overensstemmelse med GLP, kan CVMP ikke uden videre afvise de pågældende resultater, specielt eftersom der blev fundet i alt tre "positive" prøver.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremførte endvidere, at den anvendte metode antagelig ikke var tilstrækkelig robust, og citerede en nylig publikation, hvori det nævnes, at det er nødvendigt at indføre deproteiniseringsstrin for at forbedre metodens genfindingsgrad. Hvis det antages, at indehaveren af markedsføringstilladelsen peger på noget videnskabeligt holdbart, og et metoden altså burde have omfattet et ekstra oprensningstrin for at forbedre genfindingen, består argumentets svaghed i, at alle prøveresultaterne dermed skulle være for lave. Desuden blev den anvendte metode valideret inden for et interval med anvendelse af berigede prøver. Da valideringsresultaterne faldt inden for de accepterede specifikationer, kunne CVMP ikke tilslutte sig, at det var hensigtsmæssigt blot at kassere resultater, der lå over MRL-værdierne, som artefakter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremførte endelig, at den anvendte fluorimetriske metode kan detektere restkoncentrationer af nedbrydningsprodukter af amoxicillin, og at de fundne koncentrationer derfor kan være overvurderet. Eftersom der er anvendt en valideret metode med passende kontrolprøver, finder CVMP det ikke på sin plads at underkende metoden og samtidig gøre gældende, at den er valid for alle andre resultater.

#### **4. Vurdering af nye oplysninger i forlængelse af anmodningen om fornyet overvejelse fra Europa-Kommissionen**

Til proceduren om fornyet overvejelse af udtalelsen blev der forelagt én ny GLP-undersøgelse i kvæg og to supplerende GLP-restkoncentrationsundersøgelser i svin.

16 stykker kvæg blev slagtet 7, 14, 46 og 57 dage efter behandling med Suramox. Restkoncentrationerne i muskel, fedt, lever og nyre var under MRL-værdien på alle tidspunkter. Restkoncentrationerne ved injektionsstederne var høje og stadig op til 5 gange over MRL-værdien for muskel ved det sidste slagetidspunkt.

16 svin blev slagtet 7, 14, 21 og 27 dage efter behandling med Suramox. Restkoncentrationerne i muskel, fedt og lever var under MRL-værdien på alle tidspunkter. Efter 7 dage lå restkoncentrationerne i nyre fra under kvantificeringsgrænsen op til 150 µg/kg, og var under kvantificeringsgrænsen på senere slagetidspunkter. Restkoncentrationerne ved injektionsstederne var høje og stadig op til 5 gange over MRL-værdien for muskel på det sidste slagetidspunkt.

I en supplerende undersøgelse blev otte svin slagtet 30 og 36 dage efter behandling med Suramox. Kun injektionsstederne blev undersøgt for restkoncentrationer. Resultaterne viste restkoncentrationsværdier under MRL-værdien for muskel på alle tidspunkter bortset fra 1 dyr på det seneste slagetidspunkt, hvor koncentrationen var 6 gange over MRL-værdien for muskel. For ét dyr blev resultatet ved 30 dage ikke rapporteret.

#### **5. Fastsættelse af tilbageholdelsestiden efter hensyntagen til alle foreliggende restkoncentrationsundersøgelser for svin og kvæg**

Ved forelæggelsen af den nye restkoncentrationsundersøgelser for kvæg foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen en tilbageholdelsesperiode på 96 dage, baseret på den statistiske metode. Ved afgivelsen af mundtlige redegørelser til udvalget vedrørende de forelagte nye oplysninger tilsluttede indehaveren af markedsføringstilladelsen sig imidlertid, at de foreliggende oplysninger ikke gjorde det muligt at fastsætte tilbageholdelsestider for kvæg.

CVMP konkluderede, at den statistiske metode ikke kan anvendes på grundlag af oplysningerne i den forelagte nye undersøgelse. Der kan ikke anvendes en alternativ metode, da restkoncentrationerne på injektionsstedet var indtil 5 gange MRL-værdien for muskel på det sidste slagetidspunkt.

Ved forelæggelsen af den nye restkoncentrationsundersøgelser for svin foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen en tilbageholdelsestid på 38 dage, baseret på de to forelagte undersøgelser.

CVMP konstaterede, at indehaveren af markedsføringstilladelsen udelukkede to observationer som afvigende ved beregning af tilbageholdelsesperioden. CVMP konkluderede, at dette ikke var videnskabeligt velbegrunderet. Hverken den statistiske eller den alternative metode kan anvendes, da restkoncentrationerne på injektionsstedet var indtil 6 gange MRL-værdien for muskel på det sidste slagetidspunkt.

Af den oprindelige restkoncentrationsundersøgelse i svin konkluderede CVMP, at nyren var det bestemmende væv for fastsættelse af tilbageholdelsestiden. CVMP konkluderer imidlertid på baggrund af de to nye restkoncentrationsundersøgelser i svin, at de foreliggende oplysninger tilsammen viser, at depletionen af restkoncentrationer på injektionsstedet er bestemmende for fastsættelse af tilbageholdelsestiden.

Der kan derfor ikke anbefales tilbageholdelsestider for kvæg eller svin.

## **BEGRUNDELSE FOR SUSPENDERINGEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE**

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP behandlede indbringelsen i henhold til artikel 35, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, med henblik på Fællesskabets interesse i beskyttelse af forbrugerne gennem de nationale markedsføringstilladelser for Suramox 15% LA og varianter af dette navn som anført i bilag I
- CVMP vurderede de oplysninger, der var fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, som svar på den række spørgsmål, der var stillet af CVMP, den argumentation, der var fremført af indehaveren af markedsføringstilladelsen som støtte for anmodningen om fornyet overvejelse af udtalelsen, og nye restkoncentrationsdata, der er fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen under den fornyede overvejelse af udtalelsen, der er foretaget på anmodning fra Europa-Kommissionen
- efter at have gennemgået de forelagte restkoncentrationsdata for amoxicillin indgivet ved injektion fandt CVMP at der ikke kan fastsættes en tilbageholdelsestid for kvæg og svin, idet:
  - o restkoncentrationen på injektionsstedet i kvæg stadig var over MRL-værdien ved det sidste slagtetidspunkt
  - o restkoncentrationen i nyrerne i svin stadig var over MRL-værdien ved det sidste slagtetidspunkt
- CVMP konkluderede efter at have gennemgået de fremlagte oplysninger, at de aktuelt godkendte tilbageholdelsestider for kvæg og svin er utilstrækkelige til at sikre, at levnedsmidler hidrørende fra behandlede dyr ikke indeholder restkoncentrationer af lægemidler, som kan frembyde sundhedsfare for forbrugeren,

anbefaler CVMP suspending af markedsføringstilladelsen for Suramox 15 % LA og de i bilag I omhandlede varianter af dette navn, der leveres som injektionsvæske, suspension, til svin og kvæg.

For at en ophævelse af suspendingen af markedsføringstilladelsen kan komme på tale, skal der forelægges restkoncentrationsdata for senere slagtetidspunkter, som gør det muligt at fastsætte tilbageholdelsestider for kød og indmad fra både kvæg og svin.

For at sikre en harmoniseret fastsættelse af tilbageholdelsestiderne anbefales det at eventuelle nye restkoncentrationsundersøgelser, der udføres med henblik på ophævelse af markedsføringstilladelserne, forelægges CVMP til vurdering.