

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN, DIERSOORTEN,
FREQUENTIE VAN TOEDIENING EN TOEDIENINGSWEGEN, AANBEVOLEN DOSES,
WACHTTIJDEN, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN IN DE BIJ DE VERWIJZING BETROKKEN LIDSTATEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasie-naam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis	Wachttijd (Vlees en melk)
Tsjechische Republiek	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Suspensie voor injectie	150 mg/ml	Runderen, varkens	Twee intramusculaire injecties met een tussenperiode van 48 uur	15 mg amoxicilline/kg lichaamsgewicht (gelijkwaardig aan 1ml/10 kg)	Vlees en slachtafval: Runderen: 58 dagen Varkens: 35 dagen Melk: 2,5 dagen
Spanje ¹	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Suspensie voor injectie	150 mg/ml	Runderen, varkens	Twee intramusculaire injecties met een tussenperiode van 48 uur	15 mg amoxicilline/kg lichaamsgewicht (gelijkwaardig aan 1ml/10 kg)	Vlees en slachtafval: Runderen: 58 dagen Varkens: 35 dagen Melk: 2,5 dagen
Italië	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Stabox 15% LA	Suspensie voor injectie	150 mg/ml	Runderen, varkens	Twee intramusculaire injecties met een tussenperiode van 48 uur	15 mg amoxicilline/kg lichaamsgewicht (gelijkwaardig aan 1ml/10 kg)	Vlees en slachtafval: Runderen: 58 dagen Varkens: 35 dagen Melk: 2,5 dagen
Frankrijk ²	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid FR-06516 Carros Cedex	Suramox 15% LA	Suspensie voor injectie	150 mg/ml	Runderen, varkens	Twee intramusculaire injecties met een tussenperiode van 48 uur	15 mg amoxicilline/kg lichaamsgewicht (gelijkwaardig aan 1ml/10 kg)	Vlees en slachtafval: Runderen: 58 dagen Varkens: 35 dagen Melk: 2,5 dagen

¹ Vergunning voor het in de handel brengen is aangevraagd

² De rapporterende lidstaat voor de procedure van wederzijdse erkenning

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE SCHORSING VAN DE
VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN SURAMOX 15% LA³

1. Inleiding

Suramox 15% LA bevat amoxicilline, een bèta-lactam antibioticum dat behoort tot de groep van penicillines.

Amoxicilline werd eerder door het CVMP beoordeeld samen met andere penicillines, om de maximumwaarden voor residuen (maximum residue limits - MRL's) te bepalen. Er werd echter geen ADI (aanvaardbare dagelijkse inname) voor penicillines bepaald. Benzylpenicilline werd beoordeeld in 1990 door het Gemengd Comité van deskundigen voor levensmiddelenadditieven van de FAO/WHO (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives - JECFA) tijdens zijn 36ste vergadering. Verschillende gevallen van allergische reacties bij mensen na inname van voedsel met residuen van penicilline werden behandeld. Bovendien waren meer gevallen, die niet beschikbaar waren voor het JECFA, in de vakliteratuur beschreven. Het was duidelijk dat residuen van penicilline allergische reacties hadden veroorzaakt bij consumenten en dat een aantal hiervan ernstig was.

Bij de bepaling van de maximumwaarden voor residuen (MRL's) voor de penicillines, koos het CVMP voor dezelfde aanpak als het Gemengd Comité van deskundigen voor levensmiddelenadditieven van de FAO/WHO (JECFA). Gezien de gevallen van ernstige allergische reacties bij zeer lage doses, adviseerde het JECFA de dagelijkse inname van benzylpenicilline uit voedsel zo laag als in de praktijk mogelijk te houden, en in alle geval lager dan 30 µg van het oorspronkelijke geneesmiddel per persoon. Het CVMP bepaalde de MRL's zo, dat de inname door de consument uit alle voedingswaren deze drempel van 30 µg niet zou overschrijden. De MRL's die door het CVMP voor benzylpenicilline werden vastgesteld, waren derhalve 50 µg/kg voor eetbaar weefsel.

Op deze basis werden door het CVMP MRL's voorgesteld voor amoxicilline en andere penicillines, en amoxicilline is momenteel opgenomen in bijlage I van Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad, overeenkomstig de volgende tabel:

Farmacologisch werkzame substantie(s)	Indicatorresidu	Diersoorten	Maximumwaarden voor residuen	Te onderzoeken weefsels	Overige bepalingen
Amoxicilline	Amoxicilline	Alle voedselproducerende soorten	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Spier Vetweefsel Lever Nieren Melk	

2. Beoordeling van eerder ingediende studies naar depletie van residuen

Voor de verwijzingsprocedure presenteerde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen één studie over residuen bij runderen en één studie bij varkens.

Tien mannelijke en tien vrouwelijke runderen (lichaamsgewicht: 184 ± 24 kg) kregen twee intramusculaire injecties met Suramox 15% LA bij een dosis van 15 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml per 10 kg). De eerste injectie werd toegediend in de spieren aan de linkerzijde van de nek, en de tweede injectie werd 48 uur later toegediend in de rechterzijde van de nek. De injectievolumes varieerden van 15,0 tot 25,9 ml. Groepen van 4 dieren (2 mannelijke en 2 vrouwelijke) werden 1, 7, 14, 21, en 36 dagen na de laatste injectie geslacht. Bij de slacht werd de linker (eerste) injectieplaats weggenomen voor de beoordeling van de lokale tolerantie. Bovendien werden monsters genomen van het spierweefsel (gemengd monster van het spierweefsel van het achterkwartier en voorkwartier), vet (gemengd monster van perirenaal en omentaal vet), de hele lever, beide nieren, en de rechter (laatste) injectieplaats (geschatte afmetingen van 10 cm in diameter en 6 cm diep). Deze monsters werden gekoeld, gehomogeniseerd en bewaard bij een temperatuur van -80°C tot het tijdstip van analyse 4 tot 6 maanden later (opslagstabiliteit bevestigd). Alle monsters werden geanalyseerd op concentraties

³ Of variaties op die naam als vermeld in bijlage I

amoxicilline, waarbij gebruik werd gemaakt van een HPLC-UV-methode met een gestelde kwantificatiegrens van 25 µg/kg voor alle weefsels.

De injectieplaatsen bevatten de hoogste residugehaltes, gevolgd door het nierweefsel. Op de injectieplaatsen waren de concentraties amoxicilline 5822 tot 149831 µg/kg op dag 1, onder de kwantificatiegrens tot 21724 µg/kg op dag 7, onder de kwantificatiegrens tot 1651 µg/kg op dag 14, onder de kwantificatiegrens tot 472 µg/kg op dag 21 en onder de kwantificatiegrens tot 162 µg/kg op dag 36.

Bij varkens kregen tien mannelijke en tien vrouwelijke varkens (lichaamsgewicht 42 ± 7 kg) twee intramusculaire injecties met Suramox 15% LA bij een dosis van 15 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml per 10 kg). De eerste injectie werd gegeven in de spieren aan de linkerzijde van de nek, de tweede injectie werd 48 uur later gegeven in de rechterzijde van de nek. De injectievolumes varieerden van 2,88 tot 5,52 ml. Groepen van 4 dieren (2 mannelijke en 2 vrouwelijke) werden 1, 7, 14, 21, en 27 dagen na de laatste injectie geslacht. Bij de slacht werd de linker (eerste) injectieplaats weggenomen voor de beoordeling van de lokale tolerantie. Bovendien werden monsters genomen van spierweefsel (gemengd monster van het spierweefsel van het achterkwartier en voorkwartier), huid+vet in natuurlijke verhoudingen, de hele lever, beide nieren, en de rechter (laatste) injectieplaats (geschatte afmetingen van 10 cm diameter en 6 cm diep). Deze monsters werden gekoeld, gehomogeniseerd en bewaard bij een temperatuur van -80°C tot het tijdstip van analyse 4 tot 6 maanden later; de opslagstabiliteit werd bevestigd. Alle monsters werden geanalyseerd op concentraties amoxicilline, waarbij gebruik werd gemaakt van een HPLC-UV-methode (HPLC-fluorescentie voor de lever) met een gestelde kwantificatiegrens van 25 µg/kg voor alle weefsels.

De injectieplaatsen bevatten de hoogste residugehaltes, gevolgd door het nierweefsel. Het residuepletieprofiel in het nierweefsel was onregelmatig. Op de injectieplaatsen waren de concentraties amoxicilline 14209 tot 109535 µg/kg op dag 1, 358 tot 5429 µg/kg op dag 7, 182 tot 2816 µg/kg op dag 14, onder de kwantificatiegrens tot 211 µg/kg op dag 21 en onder de kwantificatiegrens tot 38 µg/kg op dag 27. In het nierweefsel waren de concentraties amoxicilline 5446 tot 9896 µg/kg op dag 1, 45 tot 811 µg/kg op dag 7, onder de kwantificatiegrens op dag 14, onder de kwantificatiegrens tot 180 µg/kg op dag 21 en onder de kwantificatiegrens tot 62 µg/kg op dag 27.

2.1 Berekening van wachttijden voor Suramox 15% LA

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen diende in eerste instantie gegevens in over residuen bij runderen en varkens waarbij het onderzochte geneesmiddel werd gebruikt en die met de aanbevolen dosis werden behandeld, op grond waarvan op dat moment geen voldoende betrouwbare wachttijden voor runderen en varkens konden worden bepaald.

Voor runderen was de injectieplaats het voor vaststelling van de wachttijd bepalende weefsel en de residuconcentraties amoxicilline op de injectieplaats lagen nog steeds boven de MRL op het laatste slachtijdstip. De statistische (hoge extrapolatie) noch de alternatieve methode (waarden boven de MRL op het laatste tijdstip) kon op de verstrekte gegevens worden toegepast, en derhalve kon geen wachttijd worden vastgesteld overeenkomstig de “Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods” (EMA/CVMP/036/95-FINAL) (Richtsnoeren inzake methodes om wachttijden te harmoniseren). Bovendien waren deze gegevens afkomstig van dieren die gemiddeld 200 kg wogen en slechts één injectie per dosis toegediend kregen, hetgeen niet noodzakelijk representatief is voor zwaardere dieren, die meerdere injecties nodig hebben. Bovendien werd de analysemethode voor bepaling van de residuen niet voldoende gevalideerd.

Voor varkens met een gewicht van 40-50 kg was het mogelijk om een wachttijd van 35 dagen af te leiden, op grond van de residuen op de injectieplaats. De residuen in het nierweefsel vertoonden echter een onregelmatig depletieprofiel en er werden nog concentraties boven de MRL op het laatste slachtijdstip vastgesteld. Derhalve werden de nieren beschouwd als het voor vaststelling van de wachttijd bepalende weefsel. Op grond van de beschikbare gegevens kon noch met de statistische methode noch met de alternatieve methode een betrouwbare wachttijd worden vastgesteld.

3. Herbestudering van het advies

In de gedetailleerde redenen voor herbestudering van het advies voerde de vergunninghouder aan dat de drie van de acht monsters van nierweefsel, waarin de concentraties amoxicilline 21 en 27 dagen na de laatste toediening boven de MRL lagen, als artefact moeten worden beschouwd wegens het abnormaal kinetisch residudepletieprofiel.

Ofschoon de vaststelling van concentraties amoxicilline boven de MRL op twee tijdstippen volgend op het ogenschijnlijk duidelijke resultaat na 14 dagen mogelijk een artefact is, zou evenzeer kunnen worden geargumenteed dat het resultaat na 14 dagen onbetrouwbaar was. Overwegende dat de studie GLP-conform was, kan het CVMP de resultaten in kwestie niet zomaar naast zich neerleggen, temeer daar er in totaal drie 'positieve' monsters waren.

De vergunninghouder voerde tevens aan dat de gebruikte methode wellicht niet robuust genoeg was en hij citeerde een recente publicatie waarin wordt vermeld dat deproteïniseringsstappen vereist zijn om het resultaat van de methode te verbeteren. Ervan uitgaande dat de vergunninghouder een geldig wetenschappelijk argument aandroeg en dat derhalve een extra zuiveringsstap aan de methode toegevoegd had moeten worden om het resultaat te verbeteren, was dit een zwak argument omdat alle monsterresultaten dan mogelijk onderschat zijn. Bovendien werd de verschaft methode gevalideerd aan de hand van een reeks versterkte monsters. Daar de validatiegegevens binnen aanvaarde specificaties lagen, kon het CVMP er niet mee akkoord gaan dat de resultaten boven de MRL eenvoudigweg als artefact werden afgedaan.

De vergunninghouder voerde tot slot aan dat er residuen van afbraakproducten van amoxicilline konden worden aangetoond met de gebruikte fluorimetrische methode en dat de vastgestelde concentraties dus mogelijk overschat zijn. Aangezien er een gevalideerde methode met goede controles werd gebruikt, achtte het CVMP het niet gepast om de methode nietig te verklaren, terwijl deze methode als een geldige methode wordt beschouwd voor alle andere resultaten.

4. Beoordeling van de nieuwe gegevens in het kader van het verzoek om heroverweging van het advies door de Europese Commissie

Tijdens de procedure voor de heroverweging van het advies werden één nieuwe GLP-conforme studie bij runderen en twee aanvullende GLP-conforme residustudies bij varkens ingediend.

Zestien runderen werden 7, 14, 46 en 57 dagen na behandeling met Suramox geslacht. Op ieder tijdstip lagen de residuen in spierweefsel, vet, lever en nieren onder de MRL. De residuen op de injectieplaatsen waren hoog en lagen op het laatste tijdstip nog steeds tot 5 maal boven de MRL voor spierweefsel.

Zestien varkens werden 7, 14, 21 en 27 dagen na behandeling met Suramox geslacht. Op ieder tijdstip lagen de residuen in spierweefsel, vet en lever onder de MRL. De residuen in de nieren liepen uiteen van onder de kwantificatiegrens tot 150 µg/kg op dag 7 en lagen onder de kwantificatiegrens op latere tijdstippen. De residuen op de injectieplaatsen waren hoog en lagen op het laatste tijdstip nog steeds tot 5 maal boven de MRL voor spierweefsel.

In een aanvullende studie werden acht varkens 30 en 36 dagen na behandeling met Suramox geslacht. Alleen de residuen op de injectieplaatsen werden onderzocht. De gemelde resultaten wezen voor alle tijdstippen op residuwaarden onder de MRL voor spierweefsel, behalve bij 1 dier waarbij op het laatste tijdstip een concentratie van 6 maal hoger dan de MRL voor spierweefsel werd gevonden. Voor één dier werd het resultaat na 30 dagen niet vermeld.

5. Bepaling van de wachttijd na bestudering van alle beschikbare residustudies voor varkens en runderen

Bij de indiening van de nieuwe residustudie voor runderen stelde de vergunninghouder een wachttijd voor van 96 dagen op basis van de statistische methode. Toen de vergunninghouder de nieuwe gegevens toelichtte ten overstaan van het CVMP, beaamde hij echter dat op basis van de beschikbare gegevens geen wachttijden voor runderen konden worden bepaald.

Het CVMP concludeerde op basis van de gegevens van de nieuwe studie die de vergunninghouder had overgelegd dat de statistische methode niet bruikbaar was. Een alternatieve methode kon evenmin worden toegepast omdat op het laatste tijdstip de residuconcentraties op de injectieplaats tot 5 maal hoger waren dan de MRL voor spierweefsel.

Bij de indiening van de nieuwe residustudies voor varkens stelde de vergunninghouder een wachttijd voor van 38 dagen op basis van de twee overgelegde studies.

Het CVMP merkte op dat de vergunninghouder twee waarnemingen als 'outliers' had afgedaan en deze niet in de berekening van de wachttijd had meegenomen. Het CVMP stelde vast dat hier geen wetenschappelijke rechtvaardiging voor was. Aangezien op het laatste tijdstip de residuconcentraties op de injectieplaats tot 6 maal hoger waren dan de MRL voor spierweefsel, waren noch de statistische noch de alternatieve methode toepasbaar.

Uit de oorspronkelijke residustudie bij varkens concludeerde het CVMP dat de nieren het voor vaststelling van de wachttijd bepalende weefsel vormden. De twee nieuwe residustudies bij varkens in aanmerking nemende, concludeert het CVMP echter dat uit de totale verzameling gegevens blijkt dat de depletie van residuen op de injectieplaats bepalend is voor de wachttijd.

Derhalve konden geen wachttijden voor runderen en varkens worden aanbevolen.

REDENEN VOOR DE SCHORSING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Overwegende dat:

- het CVMP de verwijzing overeenkomstig artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG heeft bestudeerd, in het belang van de Gemeenschap met betrekking tot de veiligheid van de consument, en wel voor nationale vergunningen voor het in de handel brengen voor Suramox 15% LA of varianten van die naam, als vermeld in bijlage I;
- het CVMP de informatie die door de vergunninghouder is ingediend in antwoord op de door het CVMP goedgekeurde vragenlijst, de argumentatie van de vergunninghouder ter ondersteuning van het verzoek om herbestudering van het advies, en de nieuwe gegevens over residuen die de vergunninghouder beschikbaar heeft gesteld tijdens de heroverweging van het advies op verzoek van de Commissie, heeft beoordeeld;
- het CVMP van mening was dat het op basis van de ingediende gegevens betreffende de depletie van residuen van amoxicilline, toegediend via injectie, niet mogelijk was een wachttijd voor runderen en varkens vast te stellen aangezien:
 - o de residuconcentratie op de injectieplaats bij runderen op het laatste slachttijdstip nog steeds boven de MRL lag;
 - o de residuconcentratie in de nieren bij varkens op het laatste slachttijdstip nog steeds boven de MRL lag;
- het CVMP, na bestudering van de ingediende gegevens, heeft geconcludeerd dat de momenteel vastgestelde wachttijden voor runderen en varkens niet voldoende kunnen garanderen dat van het behandelde dier afkomstige voedingsmiddelen geen residuen bevatten die schadelijk zijn voor de gezondheid van de consument,

adviseert het CVMP de vergunningen voor het in de handel brengen voor Suramox 15% LA of varianten van die naam, als vermeld in bijlage I, in de vorm van een injecteerbare suspensie voor varkens en runderen, te schorsen.

Gegevens betreffende de depletie van residuen op latere tijdstippen, aan de hand waarvan wachttijden kunnen worden vastgesteld voor vlees en slachtafval van runderen en varkens, zijn vereist voordat het CVMP opheffing van de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen in overweging neemt.

Om ervoor te zorgen dat een geharmoniseerd eindbesluit over de vaststelling van de wachttijden wordt genomen, wordt sterk aanbevolen dat nieuwe residustudies met het oog op opheffing van de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen bij het CVMP ter evaluatie worden ingediend.