

**Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse**

Enhed: Sundhedsjura og lægemiddelpolitik

Sagsbeh.: SUMPBR

Sags nr.: 1405230

Dok. Nr.: 1529260

Dato: 16. september 2014

**Grund- og nærhedsnotat til Folketingets Europaudvalg om ændring af bilaget til forordning (EU) nr. 37/2010 for så vidt angår stoffet Tulathromycin**

**1. Resumé**

*Kommissionen har fremsat forslag til gennemførelsesforordning (Tulathromycin – MRL/05/2013) om ændring af bilaget til Kommissionens forordning (EU) nr. 37/2010.*

*Kommissionens forslag behandles i en skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslag skal være forinden i hænde senest den 27. september 2014.*

*En vedtagelse af det foreliggende forslag vil indebære en ændring af de eksisterende bestemmelser om Tulathromycin.*

*En vedtagelse af forslaget skønnes imidlertid ikke at berøre beskyttelsesniveauet i Danmark.*

*Regeringen agter at stemme imod forslaget.*

**2. Baggrund**

Kommissionen har den 6. september 2014 til medlemsstaterne fremsendt forslag til gennemførelsesforordning (Tulathromycin – MRL/05/2013) om ændring af bilaget til Kommissionens forordning (EU) nr. 37/2010 om farmakologisk virksomme stoffer og disses klassifikation med hensyn til maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer i animalske fødevarer for så vidt angår stoffet Tulathromycin. En vedtagelse af forslaget indebærer, at det nuværende acceptable daglige indtag for Tulathromycin ændres, og at der fastsættes en midlertidig maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer for kvæg og svin, som er gældende indtil den 1. januar 2015. Tulathromycin er for øjeblikket medtaget i tabel 1 i bilaget til forordning (EU) nr. 37/2010 som et stof, der for kvæg og svin tillades anvendt, og hvor restkoncentrationsmålinger foretages i fedt (hud og fedt for så vidt angår svin), lever og nyre.

Maksimalgrænseværdierne for restkoncentrationer af farmakologisk virksomme stoffer, som i Unionen er bestemt til anvendelse i veterinærlægemidler til dyr bestemt til fødevarerproduktion eller i biocidholdige produkter, der anvendes i husdyrbrug, fastsættes i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 470/2009.

Kommissionens forslag til grænseværdi for det enkelte stof udarbejdes på grundlag af en udtalelse fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs ekspertudvalg for veterinære lægemidler, Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP).

Kommissionens forslag behandles i en skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslag skal være forinden i hænde senest den 27. september 2014. Retsgrundlaget for forslaget er forordning 470/2009.

### 3. Formål og indhold

Kommissionen foreslår som nævnt, at forordning (EU) nr. 37/2010 ændres, således at de midlertidige maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer for Tulathromycin, der for kvæg og svin tillades anvendt, og hvor restkoncentrationsmålinger foretages i muskel, hud og fedt, lever og nyre, indsættes. Den nye foreslåede muskelværdi er fremsat som svar på henvendelser fra kontrolmyndighederne i EU, som har fremført, at de ikke var i stand til at kontrollere partier af rent kød, men kun slagtekroppe eller partier, hvor der var fedt eller organer til rådighed. Ved kontrol af kødimport fra lande uden for EU ses ofte partier af rent kød. De midlertidige maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer for kvæg og svin, der er anført i tabellen, bør være gældende indtil den 1. januar 2015.

Dette indebærer, at stoffet kan indgå i veterinære lægemidler til behandling af levnedsmiddelproducerende dyr, og at medlemsstaterne ikke kan forhindre salg af de pågældende levnedsmidler, såfremt disse overholder den for stoffet fastsatte grænseværdi.

Tulathromycin er et semi-syntetisk makrolid antibiotikum.

Tulathromycin bliver brugt til kvæg og svin mod bakterie- og mykoplasma-infektioner. Det gives som en enkelt injektion under huden til kvæg og i muskulaturen til svin.

Tulathromycin har tidligere været vurderet af CVMP, og restkoncentrationsværdier blev vedtaget efter en videnskabelig vurdering af henholdsvis en toksikologisk og en mikrobiologisk ADI. ADI er Acceptabel Daglig Indtagelse, dvs. den mængde af stoffet, som et menneske kan indtage hver dag hele livet uden sundhedsrisiko. Den toksikologiske ADI er på 0,05 mg/kg legemsvægt/dag (svarende til 3 mg/person) mens den mikrobiologiske ADI var på 10,97 µg/kg legemsvægt/dag (svarende til 0,66 mg/person). Den laveste ADI, her den mikrobiologiske ADI, betragtes som den mest relevante ADI til brug ved vurdering af forbrugersikkerheden og danner baggrund for beregning af restkoncentrationsværdierne.

Nye data og videnskabelig litteratur er i mellemtiden indsendt som støtte for en modifikation af den mikrobiologiske ADI. Efter vurdering i CVMP af disse data, i henhold til den reviderede guideline VICH GL 36, som gælder i EU, USA, Japan, Canada, Australien, New Zealand og Sydafrika, med hensyn til Tulathromycins mikrobiologiske egenskaber, har CVMP nu fastsat en revideret mikrobiologisk ADI på 0,055 mg/mg legemsvægt (svarende til 3,29 mg/person). Da denne reviderede mikrobiologiske ADI på 3,29 mg/kg legemsvægt/dag er højere end den oprindeligt fastsatte toksikologiske ADI på 3 mg/kg legemsvægt/dag, vil den laveste og dermed den relevante ADI nu være den toksikologiske ADI, som derfor bruges til beregning af nye restkoncentrationsværdier. Samtidig er en muskelværdi blevet fremsat, som ønsket af kontrolmyndighederne.

Under behandlingen i CVMP noteredes det, at data omfattede studier af bakterier, der er repræsentative for den menneskelige tarm, modeller af menneskets tarmsystem samt dyreforsøg med optagelse af Tulathromycin i tarmen m.m. Med hensyn til risiko for udviklingen af resistens mod makrolid-antibiotika i menneskets tarmbakterier som følge af restkoncentrationer af Tulathromycin i fødevarer blev det noteret, at de tre indsendte forsøg ikke tydeligt kunne vurdere dette. CVMP vurderede dog på basis af videnskabelig litteratur, at risikoen ved makrolid-antibiotika for en sådan udvikling af resistens er minimal ved de lave koncentrationer, som vil kunne findes i fødevarer og dermed tarmindehold. Desuden findes der allerede et vist niveau af makrolid-resistens i den humane tarmflora, og påvirkningen fra Tulathromycin-restkoncentrationer vurderes at være ubetydelige. Dette er desuden i overensstemmelse med vurderingen af andre makrolid-antibiotika.

#### **4. Europa-Parlamentets udtalelser**

Europa-Parlamentet skal ikke udtale sig i sagen.

#### **5. Nærhedsprincippet**

Der er tale om en gennemførelsesforanstaltning for en allerede vedtagen retsakt. Overvejelser om nærhedsprincippet er derfor ikke relevante.

#### **6. Gældende dansk ret**

Efter dansk ret følger det af § 7 i lægemiddelloven (LBK nr. 506 af 20. april 2013), at et lægemiddel kun må forhandles eller udleveres her i landet, når der er udstedt en markedsføringstilladelse enten af Sundhedsstyrelsen i medfør af lov om lægemidler eller af Europa-Kommissionen i medfør af EU-retlige regler om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler m.v. (fællesskabsmarkedsføringstilladelse). En ansøgning om tilladelse til markedsføring af et veterinært lægemiddel til fødevarerproducerende dyrearter skal indeholde maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer af lægemidlet. Grænseværdierne fastsættes via en fællesskabsprocedure.

#### **7. Konsekvenser**

Forslaget vil medføre, at det nuværende acceptable daglige indtag for Tulathromycin ændres, og at der fastsættes en midlertidig maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer for kvæg og svin.

Arbejdet med at fastlægge maksimalgrænseværdier for alle veterinære lægemidler vil som helhed betyde en forøgelse af beskyttelsesniveauet for menneskers sundhed.

Før en grænseværdi kan fastlægges, skal der foreligge en grundig gennemgang af blandt andet stoffets toksikologi og nedbrydningsforhold. En maksimalgrænse-

værdi fastlægges altså ud fra en grundig sundhedsmæssig vurdering, hvilket da også for enkelte stoffers vedkommende har betydet, at de har måttet fjernes fra markedet. I modsætning hertil vil et princip om, at rester af veterinære lægemidler ikke kan accepteres, i praksis betyde, at grænseværdien bliver afhængig af analysekemikerens valg af metode.

For enkeltstoffer vil fastlæggelse af maksimalgrænseværdier i nogle tilfælde betyde, at man kommer til at acceptere højere indhold end tidligere, hvis grænseværdien er højere end detektionsgrænsen for kontrolmetoden. I sådanne tilfælde vil der således være tale om en forringelse af sundhedsbeskyttelsen, idet rester af lægemidler i levnedsmidler så vidt muligt bør undgås. For andre stoffer vil forholdet kunne være omvendt og altså betyde en forbedring af sundhedsbeskyttelsen, hvis grænseværdien ligger lavere, end den hidtil anvendte metode har kunnet påvise.

Fastsættelse af ovennævnte grænseværdier for Tulathromycin vil efter Regeringens opfattelse ikke sikre, at indtagelse af kød fra dyr behandlet med Tulathromycin ikke frembyder sundhedsrisiko for mennesker.

Det kan i den forbindelse bemærkes, at Sundhedsstyrelsen i lighed med CVMP finder, at fastsættelse af ovennævnte grænseværdier vil sikre, at indtagelse af kød fra dyr behandlet med Tulathromycin ikke frembyder sundhedsrisiko for mennesker.

Fødevarestyrelsen har dog tilkendegivet, at man ikke kan støtte CVMP's beslutning, da ansøger efter Fødevarestyrelsens opfattelse ikke er fremkommet med hverken ny viden eller saglige argumenter for, hvorfor Tulathromycin ikke kan selektere for resistens i den normale flora, og mangler dokumentation for, at anvendelsen af Tulathromycin som veterinært lægemiddel ikke kan føre til øget resistens hos forbrugerne. Fastsættelse af ovennævnte grænseværdier vil efter Fødevarestyrelsens opfattelse derfor ikke sikre, at indtagelsen af kød fra dyr behandlet med Tulathromycin ikke frembyder sundhedsrisiko for mennesker.

En vedtagelse af forslaget skønnes imidlertid ikke at berøre beskyttelsesniveauet i Danmark.

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve dansk lovgivning.

## **8. Høring**

Sager om fastsættelse af grænseværdier for rester af lægemiddelstoffer i levnedsmidler forelægges af Sundhedsstyrelsen for Fødevarestyrelsen på det tidspunkt, sagerne forberedes i Lægemiddelagenturet. Andre myndigheder og organisationer inddrages ikke i disse sager, da disse med ledsagende dokumentationsmateriale indeholder oplysninger om forretningshemmeligheder af sensitiv karakter.

Fødevarestyrelsen har meddelt, at man ikke kunne støtte afgørelsen i CVMP, fordi Fødevarestyrelsen anser datagrundlaget for fastsættelse af en ny mikrobiologisk ADI for Tulathromycin for værende utilstrækkeligt. Fødevarestyrelsen vurderede, at der manglede data til fastlæggelse af en ADI for eventuel øgning i forekomsten af

resistente bakterier i den humane tarmflora. Fødevarestyrelsen kan ikke acceptere argumentationen for de manglende undersøgelser. Ansøger er efter Fødevarestyrelsens opfattelse ikke fremkommet med hverken ny viden eller saglige argumenter for, hvorfor Tulathromycin ikke kan selektere for resistens i den normale flora, og mangler dokumentation for, at anvendelsen af Tulathromycin som veterinært lægemiddel ikke vil føre til øget resistens hos forbrugerne.

## **9. Generelle forventninger til andre landes holdninger**

Forslaget har været behandlet i ekspertudvalget CVMP, som med enstemmighed har kunnet anbefale at modificere ADI-værdien i henhold til det toksikologiske beregningsprincip, og foreslå nye restkoncentrationsværdier, herunder en muskelværdi.

Forslaget har ikke været drøftet i EU-regi efter behandlingen i CVMP, hvorfor forhandlingssituationen er uafklaret.

## **10. Regeringens foreløbige generelle holdning**

Fastsættelse af ovennævnte grænseværdier vil efter Regeringens opfattelse ikke sikre, at indtagelse af kød fra dyr behandlet med Tulathromycin ikke frembyder sundhedsrisiko for mennesker.

Regeringen agter at stemme imod forslaget, da risikoen for øget resistens ikke kan udelukkes.

Det kan i den forbindelse bemærkes, at Sundhedsstyrelsen i lighed med CVMP finder, at fastsættelse af ovennævnte grænseværdier vil sikre, at indtagelse af kød fra dyr behandlet med Tulathromycin ikke frembyder sundhedsrisiko for mennesker.

Fødevarestyrelsen har dog tilkendegivet, at man ikke kan støtte CVMP's beslutning, da ansøger efter Fødevarestyrelsens opfattelse ikke er fremkommet med hverken ny viden eller saglige argumenter for, hvorfor Tulathromycin ikke kan selektere for resistens i den normale flora, og mangler dokumentation for, at anvendelsen af Tulathromycin som veterinært lægemiddel ikke kan føre til øget resistens hos forbrugerne.

Fastsættelse af ovennævnte grænseværdier vil efter Fødevarestyrelsens opfattelse derfor ikke sikre, at indtagelsen af kød fra dyr behandlet med Tulathromycin ikke frembyder sundhedsrisiko for mennesker.

## **11. Tidligere forelæggelse for Folketingets Europa-Udvalg**

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europa-Udvalg.

