

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelform, styrke, måldyrearter, administrationsvej og indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Østrig	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting-Injektionssuspension für Tiere	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Østrig	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Belgien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Bulgarien	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Bulgarien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Kroatien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspension za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoxicillintrihydrazin	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Kroatien	GENERA d.d. Svetonedeljska cesta 2 Kalinovica 10436 Rakov Potok Croatia	Simivet retard, 150 mg/mL, suspension za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoxicillintrihydrazin	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Cypern	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoxicillintrihydrazin	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Cypern	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoxicillintrihydrazin	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Tjekkiet	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoxicillintrihydrazin	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Danmark	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoxicillintrihydrt	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Danmark	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillintrihydrt	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Estland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillintrihydrt	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Finland	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoxicillintrihydrt	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Finland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicillintrihydrt	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Frankrig	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Tyskland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Grækenland	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Grækenland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Ungarn	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció A.U.V.	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Ungarn	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Ungarn	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Irland	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Irland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Italien	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini, cani e gatti	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Italien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Letland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Letland	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Litauen	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, kiaulėms, avims, šunims ir katėms	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Litauen	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Norge	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Nederlandene	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Polen	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Polen	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Polen	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Portugal	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Portugal	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Rumænien	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Rumænien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Slovakiet	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Slovakiet	Zoetis Česká republika, s.r.o náměstí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Slovakiet	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Slovenien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Slovenien	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Spanien	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Sverige	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Det Forenede Kongerige	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Det Forenede Kongerige	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse
Det Forenede Kongerige	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær og/eller subkutan anvendelse

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresuméet

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Betamox LA 150 mg/ml injektionsvæske, suspension, og relaterede navne samt generiske produkter deraf (se bilag I)

1. Indledning

Amoxicillin er et bredspektret antibiotikum i β -lactam-familien og tilhører gruppen af aminopenicilliner. Dette aktive stof har tidsafhængig bakteriedræbende aktivitet og virker mod grampositive og visse gramnegative mikroorganismer.

Betamox LA 150 mg/ml injektionsvæske, suspension, (herefter benævnt Betamox LA) og relaterede navne samt generiske produkter deraf er injektionsvæsker, suspension, der indeholder 150 mg amoxicillin (som amoxicillintrihydrat) pr. ml til brug hos kvæg, får, svin, hunde og katte. Den anbefalede dosering er 15 mg amoxicillin pr. kg legemsvægt, der om nødvendigt kan gentages efter 48 timer.

Der blev indsendt en ansøgning i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, dvs. en generisk ansøgning om markedsføringstilladelse efter den decentrale procedure med Det Forenede Kongerige som referencemedlemsstat for veterinærlægemidlet Trymox LA 150 mg/ml injektionsvæske, suspension, til kvæg, får, svin, hunde og katte (UK/V/0681/001/DC). Det europæiske referencelægemiddel er Betamox LA, der har været godkendt i flere EU-medlemsstater i årtier (f.eks. i Det Forenede Kongerige siden 1986).

Baseret på ligheden mellem formuleringen af referencelægemidlet Betamox LA og det generiske produkt Trymox LA 150 mg/ml injektionsvæske, suspension, blev tilbageholdelsestiden for referencelægemidlet anvendt for det generiske produkt. Der blev ikke fremlagt nogen restkoncentrationsdata for det generiske produkt. I betragtning af at referencelægemidlet og det generiske produkt er kvalitativt og kvantitativt ensartede, hvad angår aktivt stof og hjælpestoffer, blev bioækvivalensen anerkendt.

Under vurderingen fremlagde referencemedlemsstaten resuméer af de restkoncentrationsdata, som tilbageholdelsestiderne for referencelægemidlet er baseret på. I de pågældende restkoncentrationsstudier fik ingen af dyrene dog den maksimale injektionsvolumen på 20 ml pr. injektionssted, som anført i produktinformationen.

Under den decentrale procedure gennemgik referencemedlemsstaten tilbageholdelsestiden for referencelægemidlet og anførte, at den tilføjede sikkerhedsfaktor for kød og indmad fra alle arter var blevet øget fra 10 % til 30 % for at kompensere for dyrenes lave legemsvægt.

Voluminen på 20 ml pr. injektionssted giver en 2 til 6 gange højere dosis ved injektionsstedet for veterinærlægemidlerne sammenholdt med de doser, der er testet i restkoncentrationsstudier. Derudover har produktet en oliet formulering, hvilket medfører langsom resorption og mulig retention af restkoncentrationer på injektionsstederne. Da såvel dosis som injektionsvolumen har betydning for nedbrydningen på injektionsstedet, kan en højere dosis desuden påvirke reaktionerne ved injektionsstedet (vævsskade) og medføre ændringer i overflade til masse-ratioen og en ændring af nedbrydningskinetikken til nulte orden. Dette fører typisk til en langsommere resorption fra injektionsstedet. Derfor har Tyskland vurderet, at det ikke er tilstrækkeligt at tilføje en sikkerhedsfaktor for at legitimere den ønskede højere dosis/volumen ved injektionsstedet, og at forbrugersikkerheden ikke kan sikres uden en begrænsning af injektionsvoluminen inden for de voluminer, der er dækket af restkoncentrationsstudierne.

Det er desuden blevet bemærket, at der for Betamox LA er forskelle i de fastsatte tilbageholdelsestider for kvæg, får og svin i medlemsstaterne. Tyskland har derfor vurderet, at det var nødvendigt at indbringe sagen for CVMP af hensyn til dyrenes sundhed og for at beskytte forbrugersikkerheden i EU.

Tyskland har anmodet CVMP om at gennemgå alle tilgængelige restkoncentrationsdata for Betamox LA 150 mg/ml injektionsvæske, suspension, og relaterede navne samt generiske produkter deraf og anbefale passende tilbageholdelsestider for behandlet kvæg og behandlede får og svin. CVMP blev også anmodet om at se på, om det er muligt at iværksætte andre risikostyringsforanstaltninger for de pågældende veterinærlægemidler (f.eks. begrænse injektionsvoluminen pr. injektionssted).

2. Diskussion af de foreliggende data

Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Der blev fremlagt oplysninger om sammensætningen af de omhandlede produkter. Da formuleringerne er meget ensartede, forventes det, at de alle har samme adfærd med hensyn til absorption ved injektionsstedet. Derfor vurderer CVMP, at en fælles tilbageholdelsestid kan gælde for alle de veterinærlægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure.

Restkoncentrationsdata

Nedbrydning af restkoncentrationer i kød og indmad hos kvæg

Datasættet indeholdt et projekt bestående af tre restkoncentrationsstudier fra 1995, der udelukkende blev betragtet som historiske og informative, samt et nyligt studie fra 2019, der er gennemført i overensstemmelse med gældende retningslinjer, og som ligger til grund for fastsættelsen af tilbageholdelsestiden.

I dette restkoncentrationsstudie, der opfyldte kravene til god laboratoriepraksis (GLP), blev 20 stk. kvæg af blandet race (10 hanner og 10 hunner) i alderen 9-13 måneder og med en legemsvægt på 269-371 kg fordelt i 5 grupper med hver 4 dyr (2 hanner og 2 hunner). Betamox LA blev administreret to gange med 48 timers mellemrum ved intramuskulær injektion i nakke- og gluteusmusklen i den anbefalede dosis på 15 mg amoxicillin pr. kg legemsvægt (dvs. 1 ml produkt pr. 10 kg legemsvægt). Den maksimale doseringsvolumen var 15 ml pr. injektionssted, idet det enkelte dyr fik mindst to injektioner.

Dyrene blev slagtet 6, 12, 18, 24 og 30 dage efter den sidste intramuskulære administration. Vævsprøver (lændemuskel, lever, perirenalt fedt, nyre og injektionssted (selve injektionsstedet og det omgivende væv)) blev indsamlet og analyseret under anvendelse af valideret væsekromatografi og tandemmassespektrometri (LCMS/MS) med en nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) på 20 ng/g for alle væv.

Alle andre prøver end dem fra injektionsstedet (lændemuskel, lever, perirenalt fedt og nyre), der blev indsamlet på alle slagtetidspunkter, indeholdt amoxicillin-koncentrationer under den nedre kvantificeringsgrænse (20 ng/g). Prøverne fra injektionsstedet viste restkoncentrationer over maksimalgrænseværdien (MRL) på 50 µg/kg på dag 6, 12, 18 og 24 efter administration; på dag 30 var alle niveauer under MRL.

Det blev vurderet, at injektionsstedet var det afgørende væv for beregning af tilbageholdelsestiden, idet der her sås restkoncentrationer over maksimalgrænseværdien indtil dag 24 efter administration. To prøver, dvs. én prøve på hhv. dag 12 og 24, viste en signifikant højere restkoncentration i det omgivende væv end på selve injektionsstedet. I henhold til CVMP-retningslinjerne om restkoncentrationer ved injektionsstedet (EMA/CVMP/542/2003)¹ skal dette tidspunkt i et sådant

¹ CVMP guideline on injection site residues (EMA/CVMP/542/2003) – [link](#)

tilfælde ikke medtages i de statistiske beregninger, og en anden tilgang kan benyttes. Baseret på de generelle tilgængelige data vurderer CVMP, at den alternative tilgang, der er beskrevet i CVMP-retningslinjerne om fastsættelse af tilbageholdelsestider for spiselige væv (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)², bør finde anvendelse, og at der bør tilføjes en sikkerhedsmargin på 30 %, hvilket giver en tilbageholdelsestid for kød og indmad fra kvæg på 39 dage.

Hvad angår intramuskulær administration, vurderer CVMP desuden, at den maksimale injektionsvolumen pr. injektionssted hos kvæg bør begrænses til 15 ml (dvs. den højeste testede volumen).

Nedbrydning af restkoncentrationer i kød og indmad fra får

Datasættet indeholdt et projekt bestående af tre restkoncentrationsstudier fra 1995, der udelukkende blev betragtet som historiske og informative, samt et nyligt studie fra 2019, der er gennemført i overensstemmelse med gældende retningslinjer, og som ligger til grund for fastsættelsen af tilbageholdelsestiden.

I dette GLP-studie af restkoncentrationer blev 30 får af blandet race (15 hanner og 15 hunner) omkring femmånedersalderen med en legemsvægt på 36,0-47,4 kg fordelt i fem grupper med hver seks dyr (tre hanner og tre hunner). Betamox LA blev administreret to gange med 48 timers mellemrum ved intramuskulær injektion i nakke- og gluteusmusklen i den anbefalede dosis på 15 mg amoxicillin pr. kg legemsvægt (dvs. 1 ml produkt pr. 10 kg legemsvægt). Den maksimale doseringsvolumen var 4 ml pr. injektionssted, idet det enkelte dyr fik mindst to injektioner.

Dyrene blev slagtet 8, 16, 24, 32 og 40 dage efter den sidste intramuskulære administration. Vævsprøver (lændemuskel, lever, perirenalt fedt, nyre og injektionssted (selv injektionsstedet og det omgivende væv)) blev indsamlet og analyseret under anvendelse af valideret væskekromatografi og tandemmassespektrometri (LCMS/MS) med en nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) på 20 ng/g for alle væv.

Alle andre prøver end dem fra selv injektionsstedet (lændemuskel, lever, perirenalt fedt og nyre) samt prøverne fra injektionsstedets omgivende væv, der blev indsamlet på alle slagtetidspunkter, indeholdt amoxicillin-koncentrationer under den nedre kvantificeringsgrænse (20 ng/g). Prøverne fra injektionsstedet viste restkoncentrationer over maksimalgrænseværdien på dag 8 og 16 efter administration. Fra dag 24 og frem var alle restkoncentrationer under maksimalgrænseværdien.

Det blev vurderet, at injektionsstedet var det afgørende væv for beregning af tilbageholdelsestiden, idet der her sås restkoncentrationer over maksimalgrænseværdien indtil dag 16 efter administration. Da der ikke var nok tidspunkter med målte restkoncentrationsværdier, kan den statistiske tilgang ikke benyttes, og i stedet vil den alternative tilgang, der er beskrevet i ovennævnte CVMP-retningslinjer (EMA/CVMP/SWP/735325/2012), kunne anvendes. Baseret på de generelle tilgængelige data vurderer CVMP, at den alternative tilgang bør finde anvendelse, og at der bør tilføjes en sikkerhedsmargin på 20 %, hvilket giver en tilbageholdelsestid for kød og indmad fra får på 29 dage.

Hvad angår intramuskulær administration, vurderer CVMP desuden, at den maksimale injektionsvolumen pr. injektionssted hos får bør begrænses til 4 ml (dvs. den højeste testede volumen).

Nedbrydning af restkoncentrationer i kød og indmad fra svin

Datasættet indeholdt et projekt bestående af tre restkoncentrationsstudier fra 1995, der udelukkende blev betragtet som historiske og informative, samt et nyligt studie fra 2019, der er gennemført i

² CVMP guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues (EMA/CVMP/SWP/735325/2012 – Rev. 1) – [link](#)

overensstemmelse med gældende retningslinjer, og som ligger til grund for fastsættelsen af tilbageholdelsestiden.

I dette GLP-studie af restkoncentrationer blev 30 svin af blandet race (15 hanner og 15 hunner) omkring tremånedersalderen med en legemsvægt på 51,8-69,2 kg fordelt i fem grupper med hver seks dyr (tre hanner og tre hunner). Betamox LA blev administreret to gange med 48 timers mellemrum ved intramuskulær injektion i nakke- og gluteusmusklen i den anbefalede dosis på 15 mg amoxicillin pr. kg legemsvægt (dvs. 1 ml produkt pr. 10 kg legemsvægt). Den maksimale doseringsvolumen var 4 ml pr. injektionssted, idet det enkelte dyr fik mindst to injektioner.

Dyrene blev slagtet 8, 16, 24, 32 og 40 dage efter den sidste intramuskulære administration. Vævsprøver (lændemuskel, lever, fedt med hud, nyre og injektionssted (selve injektionsstedet og det omgivende væv)) blev indsamlet og analyseret under anvendelse af valideret væskechromatografi og tandemmassespektrometri (LCMS/MS) med en nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) på 20 ng/g for alle væv.

Alle andre prøver end dem fra injektionsstedet (lændemuskel, lever, nyre og fedt med hud) viste amoxicillin-koncentrationer på under den nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) på 20 ng/g på alle tidspunkter. Prøverne fra injektionsstedet viste restkoncentrationer over maksimalgrænseværdien på dag 8 og 16 efter administration. Fra dag 24 og frem var alle restkoncentrationer under maksimalgrænseværdien.

Det blev vurderet, at injektionsstedet var det afgørende væv for beregning af tilbageholdelsestiden, idet der her sås restkoncentrationer over maksimalgrænseværdien indtil dag 16 efter administration. På dag 8 viste tre prøver fra injektionsstedets omgivende væv imidlertid højere restkoncentrationer end prøverne fra selve injektionsstedet, og på dag 24 viste to prøver fra det omgivende væv højere restkoncentrationer end prøverne fra selve injektionsstedet. I henhold til ovennævnte CVMP-retningslinjer om restkoncentrationer ved injektionsstedet (EMA/CVMP/542/2003) skal dette tidspunkt i et sådant tilfælde ikke medtages i de statistiske beregninger, og en anden tilgang kan benyttes. Baseret på de generelle tilgængelige data vurderer CVMP, at den alternative tilgang, der er beskrevet i ovennævnte CVMP-retningslinjer (EMA/CVMP/SWP/735325/2012), bør finde anvendelse, og at der bør tilføjes en sikkerhedsmargin på 30 %, hvilket giver en tilbageholdelsestid for kød og indmad fra svin på 42 dage.

Hvad angår intramuskulær administration, vurderer CVMP desuden, at den maksimale injektionsvolumen pr. injektionssted hos svin bør begrænses til 4 ml (dvs. den højeste testede volumen).

Nedbrydning af restkoncentrationer i komælk

Der blev fremlagt et GLP/QA-studie af restkoncentrationer fra 1993, der omfattede 8 frisiske køer i alderen 3-8 år med en legemsvægt på 480-620 kg. Betamox LA blev administreret intramuskulært to gange med 48 timers mellemrum i en dosis på 15 mg amoxicillin pr. kg legemsvægt (dvs. 1 ml produkt pr. 10 kg legemsvægt). Den maksimale doseringsvolumen pr. injektionssted var 20 ml, og der blev anvendt 3-4 injektionssteder hos hvert enkelt dyr. De blev malket to gange dagligt med 10-14 timers mellemrum. Der blev taget mælkeprøver fra den samlede mælkeproduktion fra hvert dyr i 5 dage, og de blev testet ved mikrobiologisk analyse med en kvantificeringsgrænse (LOQ) på 0,003 µg/ml.

Restkoncentrationerne var under kvantificeringsgrænsen (LOQ) i prøverne efter 72 timer og frem. Baseret på TTSC-metoden (tid til sikker koncentration), der er beskrevet i CVMP-vejledningen om

fastsættelse af tilbageholdelsestider for mælk (EMA/CVMP/473/1998)³, blev der foreslået en tilbageholdelsestid på 9 malkninger, dvs. 108 timer (4,5 dage) for mælk fra behandlede kvæg.

Studiet af restkoncentrationer i mælk blev ikke gennemført i overensstemmelse med ovennævnte CVMP-vejledning (EMA/CVMP/473/1998). Der blev kun anvendt 8 dyr, og kvantificeringsgrænsen (LOQ) på 3 µg/kg ligger tæt på maksimalgrænseværdien på 4 µg/kg. Ved den anvendte TTSC-metode tages der imidlertid hensyn til den usikkerhed, der er forbundet med den lille populationsstørrelse, idet den er baseret på tolerancegrænser (en lille populationsstørrelse resulterer i større tolerancegrænser). Ved TTSC-metoden anvendes desuden kun oplysninger om, hvorvidt observationerne er over eller under maksimalgrænseværdien, idet en observations nøjagtige værdi ikke finder anvendelse. Det, at kvantificeringsgrænsen (LOQ) ligger tæt på maksimalgrænseværdien, anses derfor ikke for at være kritisk ved denne tilgang. En tilbageholdelsestid på 108 timer (4,5 dage) for komælk vurderes således at være acceptabel.

Nedbrydning af restkoncentrationer i fåremælk

Der blev ikke fremlagt restkoncentrationsdata for fåremælk, og det blev foreslået at indføre en bemærkning i produktinformationen om, at produktet ikke må anvendes til får, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

CVMP-retningslinjerne om sikkerhed og krav til restkoncentrationsdata for veterinærlægemidler til mindre udbredt anvendelse og mindre benyttede dyrearter (MUMS)/begrænset marked (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1)⁴ indeholder en bestemmelse om ekstrapolering af tilbageholdelsestider for mælk fra en meget benyttet dyreart til en mindre benyttet dyreart, dvs. i dette tilfælde fra komælk til fåremælk. Ud over at der ikke foreligger nogen produktspecifikke restkoncentrationsdata for fåremælk, hvad angår de veterinærlægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure, foreligger der imidlertid heller ingen farmakokinetikdata eller restkoncentrationsdata i CVMP's sammenfattende rapport om maksimalgrænseværdien for amoxicillin⁵ til sammenligning af farmakokinetik eller restkoncentrationer mellem dyrearter. Derfor vurderede CVMP, at det ikke var muligt at fastsætte en sikker tilbageholdelsestid for fåremælk, hvad angår de veterinærlægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure.

3. Vurdering af fordele og risici

Indledning

CVMP blev anmodet om at gennemgå alle tilgængelige restkoncentrationsdata for Betamox LA 150 mg/ml injektionsvæske, suspension, og relaterede navne samt generiske produkter deraf og anbefale passende tilbageholdelsestider (mælk, kød og indmad) for behandlet kvæg og behandlede får og svin.

Vurdering af fordele

De omhandlede produkters virkning hos kvæg, får og svin er ikke blevet specifikt vurderet som led i denne indbringelsesprocedure, men de anses for at være effektive.

Vurdering af risici

³ CVMP note for guidance on determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/1998) – [link](#)

⁴ CVMP guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1) – [link](#)

⁵ CVMP MRL Summary report on penicillins – [link](#)

Denne indbringelsesprocedure omfatter ikke kvalitet, sikkerhed for måldyrearten, brugersikkerhed eller miljørisiko for de omhandlede veterinærlægemidler. For generiske produkter er bioækvivalensen desuden ikke vurderet, da dette er gjort i de respektive godkendelsesprocedurer.

Der er afdækket en risiko, hvad angår længden af de godkendte tilbageholdelsestider for kvæg, får og svin. For nogle produkters vedkommende kan tilbageholdelsestiden være utilstrækkelig til, at restkoncentrationer af amoxicillin kan falde til under de respektive maksimalgrænseværdier i spiselige væv og mælk, hvilket udgør en risiko for forbrugerne.

Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

Baseret på de tilgængelige data er der fastsat reviderede tilbageholdelsestider efter intramuskulær anvendelse af Betamox LA 150 mg/ml injektionsvæske, suspension og relaterede navne samt generiske produkter deraf:

Kvæg

Kød og indmad: 39 dage

Mælk: 108 timer (4,5 dage)

Svin

Kød og indmad: 42 dage

Får

Kød og indmad: 29 dage

Mælk: "Må ikke anvendes til får, hvis mælk er bestemt til menneskeføde."

Der er ikke fremlagt data til understøttelse af en sikker tilbageholdelsestid efter subkutan indgivelse eller administration ad anden vej. Det skal derfor fremgå tydeligt af produktinformationen, at det kun er intramuskulær anvendelse, der er godkendt for arter bestemt til fødevareproduktion.

Derudover bør den maksimale injektionsvolumen pr. injektionssted begrænses til 15 ml for kvæg og 4 ml for får og svin.

Disse forholdsregler vurderes at være tilstrækkelige til at sikre forbrugersikkerheden.

Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Efter at have gennemgået begrundelserne for indbringelsen og de foreliggende data vurderer CVMP, at tilbageholdelsestiden for kvæg, får og svin bør ændres som anbefalet, og at den maksimale injektionsvolumen bør begrænses af hensyn til forbrugersikkerheden.

Det samlede benefit/risk-forhold for veterinærlægemidlerne Betamox LA 150 mg/ml injektionsvæske, opløsning, og relaterede navne samt generiske produkter deraf er fortsat positivt under forudsætning af, at de anbefalede ændringer indføres i produktinformationen.

Begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- På baggrund af de foreliggende restkoncentrationsdata vurderer CVMP, at tilbageholdelsestiderne for mælk, kød og indmad fra behandlet kvæg og behandlede får og svin bør ændres af hensyn til forbrugersikkerheden.

- På baggrund af de foreliggende restkoncentrationsdata vurderer CVMP, at en begrænsning af injektionsvoluminen er nødvendig.
- CVMP vurderer, at det overordnede benefit/risk-forhold for de produkter, der er omfattet af denne procedure, fortsat er positivt, forudsat at der indføres ændringer i produktinformationen.

CVMP anbefaler ændring af markedsføringstilladelse for Betamox LA 150 mg/ml injektionsvæske, opløsning, og relaterede navne samt generiske produkter deraf, jf. bilag I. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel for disse fremgår af bilag III.

Bilag III

Ændringer i de relevante punkter i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Når kvæg, får og/eller svin allerede er godkendt som måldyrearter, anvendes nedenstående ordlyd for de pågældende arter:

Produktresumé

4.9 Dosering og indgivelsesvej

...

Kvæg, får og svin — kun intramuskulær injektion.

...

Doseringsvolumen svarer til 1 ml pr. 10 kg legemsvægt. Hvis doseringsvoluminen overstiger 15 ml hos kvæg og 4 ml hos får og svin, bør den opdeles og injiceres på to eller flere injektionssteder.

...

4.11 Tilbageholdelsestid

Kvæg:

Kød og indmad: 39 dage

Mælk: 108 timer (4,5 dage)

Svin:

Kød og indmad: 42 dage

Får:

Kød og indmad: 29 dage

Mælk: "Må ikke anvendes til får, hvis mælk er bestemt til menneskeføde."

Etikettering

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)
--

...

Kvæg, får og svin — kun intramuskulær injektion.

...

Doseringsvolumen svarer til 1 ml pr. 10 kg legemsvægt. Hvis doseringsvoluminen overstiger 15 ml hos kvæg og 4 ml hos får og svin, bør det opdeles og injiceres på to eller flere injektionssteder.

...

8. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)
--

Kvæg:

Kød og indmad: 39 dage

Mælk: 108 timer (4,5 dage)

Svin:

Kød og indmad: 42 dage

Får:

Kød og indmad: 29 dage

Mælk: "Må ikke anvendes til får, hvis mælk er bestemt til menneskeføde."

Indlægsseddel

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

...

Kvæg, får og svin — kun intramuskulær injektion.

...

Doseringsvolumen svarer til 1 ml pr. 10 kg legemsvægt. Hvis doseringsvoluminen overstiger 15 ml hos kvæg og 4 ml hos får og svin, bør det opdeles og injiceres på to eller flere injektionssteder.

...

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Kvæg:

Kød og indmad: 39 dage

Mælk: 108 timer (4,5 dage)

Svin:

Kød og indmad: 42 dage

Får:

Kød og indmad: 29 dage

Mælk: "Må ikke anvendes til får, hvis mælk er bestemt til menneskeføde."