

Anhang I

**Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen,
Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Arten der
Anwendung und Inhaber der Genehmigungen für das
Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten**

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Österreich	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting- Injektionssuspension für Tiere	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Österreich	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Belgien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Bulgarien	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Bulgarien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Kroatien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspension für Injektion, für Rinder, Ziegen, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Kroatien	GENERA d.d. Svetonedeljska cesta 2 Kalinovica 10436 Rakov Potok Croatia	Simivet retard, 150 mg/mL, suspension für Injektion, für Rinder, Ziegen, Schweine, Hunde, Katzen	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Zypern	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Zypern	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Tschechische Republik	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspence	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Dänemark	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Dänemark	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Estland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Finnland	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Finnland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Frankreich	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Deutschland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Griechenland	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Griechenland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
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.	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Ungarn	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
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.	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Irland	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Irland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
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	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Italien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Lettland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Lettland	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	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
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	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Litauen	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Norwegen	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Niederlande	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Polen	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Polen	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Polen	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Portugal	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Portugal	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Rumänien	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Rumänien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Slowakische Republik	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspensia	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Slowakische Republik	Zoetis Česká republika, s.r.o náměstí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspensia	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Slowakische Republik	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Slowenien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Slowenien	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Spanien	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Schweden	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Vereinigtes Königreich	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung
Vereinigtes Königreich	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Vereinigtes Königreich	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillin- Trihydrat	150 mg/ml	Injektionssuspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre und/oder subkutane Anwendung

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

Gesamtübersicht über die wissenschaftliche Bewertung der Injektionssuspension Betamox LA 150 mg/ml und der zugehörigen Namen sowie deren Generika (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Amoxicillin ist ein Breitbandantibiotikum der β -Lactam-Familie aus der Aminopenicillin-Gruppe. Dieser Wirkstoff hat eine zeitabhängige bakterizide Wirkung gegen grampositive sowie einige gramnegative Mikroorganismen.

Betamox LA 150 mg/ml Injektionssuspension (im Folgenden als Betamox LA bezeichnet) und zugehörige Namen sowie deren Generika sind Injektionssuspensionen mit 150 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat) pro 1 ml zur Verwendung bei Rindern, Schafen, Schweinen, Hunden und Katzen. Die empfohlene Dosierungsrate beträgt 15 mg Amoxicillin pro kg Körpergewicht und muss bei Bedarf nach 48 Stunden wiederholt werden.

Für das Tierarzneimittel Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde und Katzen wurde ein Antrag nach Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG gestellt, d. h. ein generischer Antrag auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen nach dem dezentralen Verfahren (UK/V/0681/001/DC) mit dem Vereinigten Königreich als Referenzmitgliedstaat. Das europäische Referenzarzneimittel ist Betamox LA, das seit Jahrzehnten in mehreren EU-Mitgliedstaaten zugelassen ist (z. B. seit 1986 im Vereinigten Königreich).

Aufgrund der Ähnlichkeit der Formulierung zwischen dem Referenzarzneimittel Betamox LA und dem Generikum Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension wurde auf das Generikum die Wartezeit des Referenzarzneimittels angewendet. Für das generische Produkt wurden keine Rückstandsverarmungsdaten bereitgestellt. In Anbetracht dessen, dass die Referenz und das Generikum hinsichtlich des Wirkstoffs und der Hilfsstoffe qualitativ und quantitativ ähnlich sind, wurde die Bioäquivalenz akzeptiert.

Während der Bewertung legte der Referenzmitgliedstaat einige Zusammenfassungen der Rückstandsverarmungsdaten vor, auf denen die Rücknahmefristen des Referenzarzneimittels beruhten. Innerhalb dieser Rückstandsverarmungsstudien erhielt jedoch keines der Tiere das maximale Injektionsvolumen von 20 ml pro Injektionsstelle, wie in den Produktinformationen angegeben.

Im Rahmen des dezentralen Verfahrens überprüfte der Referenzmitgliedstaat die Wartezeit des Referenzarzneimittels und stellte fest, dass der hinzugefügte Sicherheitsfaktor für Fleisch und Schlachtnebenprodukte bei allen Arten von 10 % auf 30 % erhöht wurde, um das niedrige Körpergewicht der Tiere auszugleichen.

Das Volumen von 20 ml pro Injektionsstelle führt an der Injektionsstelle für die Tierarzneimittel zu einer 2- bis 6-fach höheren Dosis im Vergleich zu den in Rückstandsverarmungsstudien getesteten Dosen. Darüber hinaus ist das Produkt eine ölige Formulierung, die eine langsame Resorption und mögliche Rückstände an den Injektionsstellen bedingt. Da die Verarmung an der Injektionsstelle sowohl von der Dosis als auch vom Injektionsvolumen beeinflusst wird, kann eine höhere Dosis außerdem die Reaktionen an der Injektionsstelle (Gewebeschädigung) beeinflussen und zu Änderungen des Oberflächen-Masse-Verhältnisses sowie einer Verschiebung der Verarmung zu einer Kinetik nullter Ordnung führen. Dies führt typischerweise zu einer langsameren Resorption von der Injektionsstelle. Deutschland war der Ansicht, dass die Hinzufügung eines Sicherheitsfaktors zur Berücksichtigung der beabsichtigten höheren Dosis/des beabsichtigten höheren Volumens an der Injektionsstelle daher nicht ausreichend war; und ohne eine Begrenzung des Injektionsvolumens auf Volumina, die durch die

Rückstandsverarmungsstudien abgedeckt sind, kann die Verbrauchersicherheit nicht gewährleistet werden.

Darüber hinaus wurde festgestellt, dass es bei Betamox LA hinsichtlich der festgelegten Rücknahmefristen für Rinder, Schafe und Schweine Unterschiede in den Mitgliedstaaten gab. Deutschland hielt es daher für notwendig, die Angelegenheit im Interesse der Tiergesundheit und des Schutzes der Verbrauchersicherheit in der Union an den CVMP weiterzuleiten.

Deutschland forderte den CVMP auf, alle verfügbaren Rückstandsverarmungsdaten für Betamox LA 150 mg/ml Injektionssuspension und zugehörige Namen sowie deren Generika zu überprüfen und für behandelte Rinder, Schafe und Schweine geeignete Wartezeiten zu empfehlen. Der CVMP wurde auch gebeten, zu prüfen, ob für die relevanten Tierarzneimittel andere Risikomanagementmaßnahmen möglich sind (z. B. Begrenzung des Injektionsvolumens pro Injektionsstelle).

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Bezüglich der Zusammensetzung der betroffenen Tierarzneimittel wurden Informationen erhalten. Da die Formulierungen sehr ähnlich sind, wird erwartet, dass alle Formulierungen hinsichtlich der Absorption an der Injektionsstelle das gleiche Verhalten aufweisen. Infolgedessen war der CVMP der Ansicht, dass für die von diesem Überweisungsverfahren betroffenen Tierarzneimittel eine gemeinsame Wartezeit gelten könnte.

Rückstandsverarmungsdaten

Rückstandsverarmung in Fleisch und Schlachtnebenprodukten von Rindern

Der Datensatz enthielt ein Projekt mit drei 1995 durchgeführten Rückstandsverarmungsstudien, die nur als historisch und informativ angesehen wurden, sowie eine kürzlich durchgeführte Studie aus dem Jahr 2019, die den aktuellen Leitlinien entspricht und zur Bestimmung der Wartezeit verwendet wurde.

In dieser GLP-konformen Rückstandsverarmungsstudie wurden 20 Rinder (zehn männliche und zehn weibliche Tiere) im Alter von 9 bis 13 Monaten und einem Körpergewicht von 269 bis 37 kg in fünf Gruppen von jeweils vier Tieren (zwei männliche und zwei weibliche) aufgeteilt. Betamox LA wurde zweimal im Abstand von 48 Stunden durch intramuskuläre Injektion in den Hals- und Rumpfmuskel in der empfohlenen Dosis von 15 mg Amoxicillin pro kg Körpergewicht (d. h. 1 ml Produkt pro 10 kg Körpergewicht) verabreicht. Das maximale Dosisvolumen betrug 15 ml pro Injektionsstelle, sodass jedes Tier mindestens zwei Injektionen erhielt.

Die Tiere wurden 6, 12, 18, 24 und 30 Tage nach der letzten intramuskulären Verabreichung geschlachtet. Gewebeproben (Lendenmuskel, Leber, perirenales Fett, Niere und Injektionsstelle (Mitte und Umgebung)) wurden gesammelt und durch eine validierte Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (LCMS/MS) bei einer unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) von 20 ng/g für alle Gewebe analysiert.

Alle Proben mit Ausnahme der Injektionsstelle (Lendenmuskel, Leber, perirenales Fett und Niere), die zu allen Schlachtzeiten entnommen wurden, enthielten Amoxicillinkonzentrationen unter der LLOQ (20 ng/g). Proben von der Injektionsstelle wiesen am Tag 6, 12, 18 und 24 nach der Verabreichung Rückstände oberhalb der maximalen Rückstandsgrenze (MRL) von 50 µg/kg auf; am Tag 30 lagen alle Werte unter der MRL.

Die Injektionsstelle wurde als bestimmendes Gewebe für die Berechnung der Wartezeit mit Rückstandskonzentrationen über dem MRL bis zum Tag 24 nach der Verabreichung angesehen. Am Tag 12 und 24 zeigte jeweils eine Probe eine signifikant höhere Rückstandskonzentration in der Probe

aus der Umgebung als in der aus der Mitte. Gemäß der CVMP-Leitlinie zu Rückständen an der Injektionsstelle (EMA/CVMP/542/2003)¹, sollte der Punkt in einem solchen Fall nicht in die statistischen Berechnungen einbezogen werden und es könnte ein alternativer Ansatz folgen. Auf der Grundlage der verfügbaren Gesamtdaten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass der in der CVMP-Leitlinie zur Bestimmung der Wartezeiten für essbare Gewebe (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² beschriebene alternative Ansatz angewendet und eine Sicherheitsspanne von 30 % hinzugefügt werden sollte, was für Fleisch und Schlachtnebenprodukten von Rindern zu einer Wartezeit von 39 Tagen führt.

Zusätzlich kam der CVMP hinsichtlich der intramuskulären Verabreichung zu dem Schluss, dass das maximale Injektionsvolumen pro Injektionsstelle bei Rindern auf 15 ml (d. h. das höchste getestete Volumen) beschränkt werden sollte.

Rückstandsverarmung in Fleisch und Schlachtnebenprodukten von Schafen

Der Datensatz enthielt ein Projekt mit drei 1995 durchgeführten Rückstandsverarmungsstudien, die nur als historisch und informativ angesehen wurden, sowie eine kürzlich durchgeführte Studie aus dem Jahr 2019, die den aktuellen Leitlinien entspricht und zur Bestimmung der Wartezeit verwendet wurde.

In dieser GLP-konformen Rückstandsverarmungsstudie wurden 30 Schafe (15 männliche und 15 weibliche Tiere) im Alter von ca. fünf Monaten und einem Körpergewicht von 36,0 - 47,4 kg, in fünf Gruppen von jeweils sechs Tieren (drei männliche und drei weibliche) aufgeteilt. Betamox LA wurde zweimal im Abstand von 48 Stunden durch intramuskuläre Injektion in den Hals- und Rumpfmuskel in der empfohlenen Dosis von 15 mg Amoxicillin pro kg Körpergewicht (d. h. 1 ml Produkt pro 10 kg Körpergewicht) verabreicht. Das maximale Dosisvolumen betrug 4 ml pro Injektionsstelle, sodass jedes Tier mindestens zwei Injektionen erhielt.

Die Tiere wurden 8, 16, 24, 32 und 40 Tage nach der letzten intramuskulären Verabreichung geschlachtet. Gewebeproben (Lendenmuskel, Leber, perirenales Fett, Niere und Injektionsstelle (Mitte und Umgebung)) wurden gesammelt und durch eine validierte Flüssigchromatographie bei einer unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) von 20 ng/g für alle Gewebe analysiert.

Alle Proben mit Ausnahme der Injektionsstelle (Lendenmuskel, Leber, perirenales Fett und Niere), die zu allen Schlachtzeiten entnommen wurden, enthielten Amoxicillinkonzentrationen unter der LLOQ (20 ng/g). Proben von der Injektionsstelle wiesen am Tag 8 und 16 nach der Verabreichung Rückstände auf. Ab Tag 24 lagen alle Rückstandskonzentrationen unter der MRL.

Die Injektionsstelle wurde als bestimmendes Gewebe für die Berechnung der Wartezeit mit Rückstandskonzentrationen über dem MRL bis zum Tag 16 nach der Verabreichung angesehen. Da es nicht genügend Zeitpunkte mit gemessenen Rückstandswerten gab, kann der statistische Ansatz nicht verwendet werden; stattdessen wäre der alternative Ansatz anwendbar, wie in der oben genannten CVMP-Leitlinie (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) beschrieben. Auf Grundlage der verfügbaren Gesamtdaten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass der alternative Ansatz angewendet und eine Sicherheitsspanne von 20 % hinzugefügt werden sollte, was für Fleisch und Schlachtnebenprodukten von Schafen zu einer Wartezeit von 29 Tagen führt.

Zusätzlich kam der CVMP hinsichtlich der intramuskulären Verabreichung zu dem Schluss, dass das maximale Injektionsvolumen pro Injektionsstelle bei Schafen auf 4 ml (d. h. das höchste getestete Volumen) beschränkt werden sollte.

Daten zum Abbau von Rückständen in Fleisch und Schlachtnebenprodukten von Schweinen

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

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

Der Datensatz enthielt ein Projekt mit drei 1995 durchgeführten Rückstandsverarmungsstudien, die nur als historisch und informativ angesehen wurden, sowie eine kürzlich durchgeführte Studie aus dem Jahr 2019, die den aktuellen Leitlinien entspricht und zur Bestimmung der Wartezeit verwendet wurde.

In dieser GLP-konformen Rückstandsverarmungsstudie wurden 30 Schweine (15 männliche und 15 weibliche Tiere) im Alter von ca. drei Monaten und einem Körpergewicht von 51,8 – 69,2 kg, in fünf Gruppen von jeweils sechs Tieren (drei männliche und drei weibliche) aufgeteilt. Betamox LA wurde zweimal im Abstand von 48 Stunden durch intramuskuläre Injektion in den Hals- und Rumpfmuskel in der empfohlenen Dosis von 15 mg Amoxicillin pro kg Körpergewicht (d. h. 1 ml Produkt pro 10 kg Körpergewicht) verabreicht. Das maximale Dosisvolumen betrug 4 ml pro Injektionsstelle, sodass jedes Tier mindestens zwei Injektionen erhielt.

Die Tiere wurden 8, 16, 24, 32 und 40 Tage nach der letzten intramuskulären Verabreichung geschlachtet. Gewebeproben (Lendenmuskel, Leber, Fett mit Haus, Niere und Injektionsstelle (Mitte und Umgebung)) wurden gesammelt und durch ein validiertes LCMS/MS System bei einer unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) von 20 ng/g für alle Gewebe analysiert.

Alle Proben mit Ausnahme der Injektionsstelle (Lendenmuskel, Leber, Niere und Fett mit Haus), die zu allen Schlachtzeiten entnommen wurden, enthielten Amoxicillinkonzentrationen unter der LLOQ (20 ng/g). Proben von der Injektionsstelle wiesen am Tag 8 und 16 nach der Verabreichung Rückstände auf. Ab Tag 24 lagen alle Rückstandskonzentrationen unter der MRL.

Die Injektionsstelle wurde als bestimmendes Gewebe für die Berechnung der Wartezeit mit Rückstandskonzentrationen über dem MRL bis zum Tag 16 nach der Verabreichung angesehen. Am Tag 8 zeigten jedoch drei Proben aus der Umgebung höhere Rückstandskonzentrationen als die entsprechende Probe aus der Mitte, und am Tag 24 hatten zwei Proben aus der Umgebung eine höhere Rückstandskonzentration als die entsprechende Probe aus der Mitte. Gemäß der CVMP-Leitlinie zu Rückständen an der Injektionsstelle (EMA/CVMP/542/2003) sollte der Punkt in einem solchen Fall nicht in die statistischen Berechnungen einbezogen werden und es könnte ein alternativer Ansatz folgen. Auf der Grundlage der verfügbaren Gesamtdaten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass der in der CVMP-Leitlinie zur Bestimmung der Wartezeiten für essbare Gewebe (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) beschriebene alternative Ansatz angewendet und eine Sicherheitsspanne von 30 % hinzugefügt werden sollte, was für Fleisch und Schlachtnebenprodukten von Rindern zu einer Wartezeit von 42 Tagen führt.

Zusätzlich kam der CVMP hinsichtlich der intramuskulären Verabreichung zu dem Schluss, dass das maximale Injektionsvolumen pro Injektionsstelle bei Schweinen auf 4 ml (d. h. das höchste getestete Volumen) beschränkt werden sollte.

Rückstandsverarmung in Kuhmilch

Eine 1993 durchgeführte GLP/QA-konforme Rückstandsverarmungsstudie wurde bereitgestellt, in der acht friesische Kühe im Alter von 3 bis 8 Jahren und mit einem Körpergewichtsbereich von 480 bis 620 kg verwendet wurden. Betamox LA wurde zweimal im Abstand von 48 Stunden durch intramuskuläre Injektion in den Hals- und Rumpfmuskel in der empfohlenen Dosis von 15 mg Amoxicillin pro kg Körpergewicht (d. h. 1 ml Produkt pro 10 kg Körpergewicht) verabreicht. Das maximale Dosisvolumen betrug 20 ml pro Injektionsstelle, sodass jedes Tier mindestens drei bis vier Injektionen erhielt. Sie wurden zweimal täglich im Abstand von 10 bis 14 Stunden gemolken. Aus der Gesamtmilchproduktion jedes Tieres wurden fünf Tage lang Milchproben entnommen und unter Verwendung eines mikrobiologischen Assays mit einem LOQ von 0,003 µg/ml analysiert.

Die Rückstandskonzentrationen lagen ab dem Zeitpunkt von 72 Stunden unter der LOQ. Basierend auf der TTSC-Methode (Time to Safe Concentration), wie im CVMP-Hinweis zur Bestimmung der

Entnahmezeiten für Milch (EMA/CVMP/473/1998) beschrieben³, wurde für Milch von behandelten Rindern eine Wartezeit von neun Melkzeiten, d. h. 108 Stunden (4,5 Tage) vorgeschlagen.

Diese Studie über Milchrückstandsverarmung wurde nicht gemäß der oben genannten CVMP-Leitlinie (EMA/CVMP/473/1998) durchgeführt. Es wurden nur acht Tiere verwendet und der LOQ von 3 µg/kg liegt nahe dem MRL-Wert von 4 µg/kg. Der verwendete TTSC-Ansatz berücksichtigt jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße die Unsicherheit, da er auf Toleranzgrenzen basiert (eine kleinere Stichprobengröße führt zu größeren Toleranzgrenzen). Darüber hinaus verwendet der TTSC-Ansatz nur die Informationen, ob Beobachtungen über oder unter dem Rückstandshöchstgehalt liegen, stützt sich jedoch nicht auf den genauen Wert einer Beobachtung. Folglich wird die Nähe der LOQ zur MRL für diesen Ansatz nicht als kritisch angesehen. Daher wurde eine Wartezeit von 108 Stunden (4,5 Tage) für Rindermilch als akzeptabel angesehen.

Rückstandsverarmung in Schafsmilch

Es wurden keine Rückstandsdaten für Schafsmilch bereitgestellt, und es wurde vorgeschlagen, eine Erklärung in die Produktinformationen aufzunehmen, um die Verwendung bei Schafen, die Milch für den menschlichen Verzehr produzieren, auszuschließen.

Die CVMP-Leitlinie zu Sicherheits- und Rückstandsdatenanforderungen für pharmazeutische Tierarzneimittel, die für geringfügige Verwendung oder geringfügige Arten (MUMS)/begrenzten Markt (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 - Rev.1)⁴ bestimmt sind, enthält eine Bestimmung für die Extrapolation der Milchentzugszeiten von Haupt- auf Nebenarten, d. h. in diesem Fall von Rindermilch auf Schafsmilch. Zusätzlich zu dem Fehlen produktspezifischer Rückstandsverarmungsdaten in Bezug auf Schafsmilch für die von diesem Überweisungsverfahren betroffenen Tierarzneimittel sind im CVMP-MRL-Zusammenfassungsbericht für Amoxicillin⁵ keine pharmakokinetischen Daten oder Rückstandsverarmungsdaten für die Reihenfolge verfügbar, um Pharmakokinetik oder Rückstände zwischen Arten zu vergleichen. Daher gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass es nicht möglich war, eine sichere Wartezeit für Schafsmilch für die an diesem Überweisungsverfahren beteiligten Tierarzneimittel festzulegen.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

Ziel des beim CVMP beantragten Verfahrens war, alle verfügbaren Daten zur Rückstandsverarmung für das Tierarzneimittel Zanil und die zugehörigen Namen sowie deren Generika zu berücksichtigen und die empfohlenen Wartezeiten für Milch, Fleisch und Schlachtnebenprodukte von behandelten Rindern, Schafen und Schweinen zu prüfen.

Bewertung des Nutzens

Obwohl die Wirksamkeit der betroffenen Produkte bei Rindern, Schafen und Schweinen im Rahmen dieser Überweisung nicht speziell bewertet wurde, werden die zu bewertenden Produkte als wirksam angesehen.

Risikobeurteilung

Die Qualität, die Sicherheit bei den Zieltierarten, die Anwendersicherheit und das Umweltrisiko für die betroffenen Tierarzneimittel wurden in diesem Befassungsverfahren nicht untersucht. Darüber hinaus

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](#)

wurde für Generika die Bioäquivalenz nicht bewertet, da dies im Rahmen der jeweiligen Genehmigungsverfahren für das Inverkehrbringen erfolgt ist.

Hinsichtlich der Länge der genehmigten Wartezeiten für Rinder, Schafe und Schweine wurde ein Risiko festgestellt, das bei einigen Produkten möglicherweise nicht ausreicht, um Amoxicillinreste in essbaren Geweben und Milch unter die jeweiligen Rückstandshöchstgehalte fallen zu lassen, wodurch ein Risiko für die Verbraucher besteht.

Risikomanagement oder Risikominderungsmaßnahmen

Basierend auf den verfügbaren Daten wurden nach intramuskulärer Anwendung überarbeitete Wartezeiten für die Injektionssuspension Betamox LA 150 mg/ml, die zugehörigen Namen und deren Generika festgelegt:

Rinder

Fleisch und Schlachtnebenprodukte 39 Tage

Milch: 108 Stunden (4,5 Tage).

Schweine

Fleisch und Schlachtnebenprodukte 42 Tage

Schafe

Fleisch und Schlachtnebenprodukte 29 Tage

Milch: „Nicht für die Anwendung bei Tieren zugelassen, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.“

Es wurden keine Daten vorgelegt, die nach subkutaner oder anderer Verabreichung eine sichere Wartezeit belegen. Daher sollte in den Produktinformationen klar angegeben werden, dass für Lebensmittel produzierende Arten nur die intramuskuläre Verwendung zugelassen ist.

Darüber hinaus sollte das maximale Injektionsvolumen pro Injektionsstelle bei Rindern auf 15 ml und bei Schafen und Schweinen auf 4 ml begrenzt werden.

Diese Wartezeiten gelten als ausreichend, um die Verbrauchersicherheit sicherzustellen.

Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Nach Prüfung der Überweisungsgründe und der verfügbaren Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Rücknahmefristen für Rinder, Schafe und Schweine wie empfohlen geändert werden sollten und dass das maximale Injektionsvolumen begrenzt werden sollte um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Betamox LA und 150 mg/ml Injektionssuspensionen und zugehörige Namen sowie deren Generika bleibt vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen an der Produktinformation positiv.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Auf der Grundlage der verfügbaren Rückstandsverarmungsdaten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Wartezeiten für Milch, Fleisch und Schlachtnebenprodukte von behandelten Rindern, Schafen und Ziegen wie empfohlen geändert werden sollten, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.
- Auf der Grundlage der verfügbaren Rückstandsverarmungsdaten hielt der CVMP eine Begrenzung der Injektionsvolumina für erforderlich.
- Der CVMP erachtet das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für die von diesem Verfahren betroffenen Tierarzneimittel vorbehaltlich der Änderungen an der Produktinformation insgesamt weiterhin als positiv.

Der CVMP empfahl die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Betamox LA 150 mg/ml Injektionslösungen und zugehörigen Namen sowie deren Generika, auf die in Anhang I Bezug genommen wird und für die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in Anhang III dargelegt sind.

Anhang III

Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Fällen, in denen Rinder, Schafe und/oder Ziegen bereits als Zieltierarten genehmigt wurden, ist der nachstehende Wortlaut mit Bezug auf die jeweilige Tierart zu verwenden:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

...

Rinder, Schafe und Schweine - Nur durch intramuskuläre Injektion.

...

Das Dosisvolumen entspricht 1 ml pro 10 kg Körpergewicht. Wenn das Dosisvolumen bei Rindern 15 ml sowie bei Schafen und Schweinen 4 ml überschreitet, sollte es aufgeteilt und an zwei oder mehr Stellen injiziert werden.

...

4.11 Wartezeit(en)

Rinder:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte 39 Tage

Milch: 108 Stunden (4,5 Tage).

Schweine:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte 42 Tage

Schafe:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte 29 Tage

Milch: „Nicht für die Anwendung bei Tieren zugelassen, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.“

Etikettierung

7. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG
--

...

Rinder, Schafe und Schweine - Nur durch intramuskuläre Injektion.

...

Das Dosisvolumen entspricht 1 ml pro 10 kg Körpergewicht. Wenn das Dosisvolumen bei Rindern 15 ml und bei Schafen und Schweinen 4 ml überschreitet, sollte es aufgeteilt und an zwei oder mehr Stellen injiziert werden.

...

8. WARTEZEIT(EN)

Rinder:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte 39 Tage

Milch: 108 Stunden (4,5 Tage).

Schweine:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte 42 Tage

Schafe:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte 29 Tage

Milch: „Nicht für die Anwendung bei Tieren zugelassen, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.“

Packungsbeilage

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

...

Rinder, Schafe und Schweine - Nur durch intramuskuläre Injektion.

...

Das Dosisvolumen entspricht 1 ml pro 10 kg Körpergewicht. Wenn das Dosisvolumen bei Rindern 15 ml sowie bei Schafen und Schweinen 4 ml überschreitet, sollte es aufgeteilt und an zwei oder mehr Stellen injiziert werden.

...

10. WARTEZEIT(EN)

Rinder:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte 39 Tage

Milch: 108 Stunden (4,5 Tage).

Schweine:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte 42 Tage

Schafe:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte 29 Tage

Milch: „Nicht für die Anwendung bei Tieren zugelassen, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.“