

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Itävalta	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting- Injektionssuspension für Tiere	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Itävalta	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Belgia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Bulgaria	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Bulgaria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Kroatia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspensio za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Kroatia	GENERA d.d. Svetonedeljska cesta 2 Kalinovica 10436 Rakov Potok Croatia	Simivet retard, 150 mg/mL, suspensio za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Kypros	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Kypros	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Tšekki	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Tanska	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Tanska	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Viro	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Suomi	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Suomi	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Ranska	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Saksa	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Kreikka	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Kreikka	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Unkari	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.	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira	Lihakseen ja/tai ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Unkari	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Unkari	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen ja/tai ihon alle
Irlanti	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Irlanti	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Italia	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	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Italia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Latvia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Latvia	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	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Liettua	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	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Liettua	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Norja	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Alankomaat	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Puola	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Puola	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Puola	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Portugali	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Portugali	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Romania	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Romania	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Slovakia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspensia	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Slovakia	Zoetis Česká republika, s.r.o náместí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspensia	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Slovakia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Slovenia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Slovenia	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Espanja	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira	Lihakseen ja/tai ihon alle
Ruotsi	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle
Yhdistynyt kuningaskunta	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira	Lihakseen ja/tai ihon alle
Yhdistynyt kuningaskunta	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Yhdistynyt kuningaskunta	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksisilliinitrihydraatti	150 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen ja/tai ihon alle

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon muuttamiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Betamox LA 150 mg/ml (injektioneste, suspensio) sekä sen muita kauppanimiä ja geneerisiä valmisteita (ks. liite I)

1. Johdanto

Amoksisilliini on aminopenisillineihin kuuluvan β -laktaamiryhmän laajakirjoinen antibiootti. Tällä vaikuttavalla aineella on aikasidonnainen bakterisidinen vaikutus ja se tehoaa Gram-positiivisiin ja joihinkin Gram-negatiivisiin mikrobeihin.

Betamox LA 150 mg/ml injektiosuspensio (jäljempänä Betamox LA) sekä sen muut kauppanimet ja geneeriset valmisteet ovat injektoimiseen tarkoitettuja suspensioita, jotka sisältävät 150 mg amoksisilliinia (amoksisilliinitrihydraattina) 1 ml kohti käytettäväksi nautojen, lampaiden, sikojen, koirien ja kissojen hoidossa. Suositeltava annos on 15 mg amoksisilliinia yhtä painokilogrammaa kohti. Annostus toistetaan tarvittaessa 48 tunnin kuluttua.

Hakemus toimitettiin direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti eli se oli hajautetun menettelyn alainen myyntiluvan geneerinen hakemus (UK/V/0681/001/DC) eläinlääkevalmisteelle Trymox LA 150 mg/ml (injektioneste, suspensio) naudalle, lampaalle, sialle, koiralle ja kissalle. Viitejäsenvaltiona oli Yhdistynyt kuningaskunta. Eurooppalainen viitevalmiste on Betamox LA, jonka käyttö on hyväksytty useissa EU-jäsenmaissa jo vuosikymmenten ajan (mm. Yhdistyneessä kuningaskunnassa vuodesta 1986).

Viitevalmiste Betamox LA:n ja geneerisen valmisteeseen Trymox LA 150 mg/ml (injektioneste, suspensio) samanlaisuuden pohjalta geneeriseen valmisteeseen sovellettiin viitevalmisteeseen varoaikaa. Geneerisen valmisteeseen osalta ei ole toimitettu jäämien poistumista koskevia tietoja. Biologinen samanarvoisuus on hyväksytty sen arvion pohjalta, että viitevalmiste ja geneerinen valmiste ovat vaikuttavan aineen ja apuaineiden laadun ja määrän osalta samanlaisia.

Viitejäsenvaltio toimitti arvioinnin aikana joitakin yhteenvetoja niistä jäämien poistumista koskevista tiedoista, joihin viitevalmisteeseen varoajat perustuvat. Näissä jäämien poistumista koskevissa tutkimuksissa yksikään eläin ei kuitenkaan saanut tuotetiedoissa mainittua enimmäislääkeannosta 20 ml injektiokohtaa kohden.

Viitejäsenvaltio tarkasti hajautetun menettelyn aikana viitevalmisteeseen varoajan ja totesi, että lisätty turvallisuuskierros nostettiin kaikkien lajien lihassa ja sisäelimissä 10 prosentista 30 prosenttiin kompensoimaan eläinten alhaista painoa.

20 ml tilavuus injektiokohtaa kohti aiheuttaa eläinlääkkeiden 2–6-kertaisesti suuremman annoksen injektiokohdassa kuin jäämien poistumista koskevassa tutkimuksessa käytetyt annokset. Valmiste on lisäksi öljypitoinen, joten se imeytyy hitaasti ja injektiokohtiin saattaa jäädä jäämiä. Koska poistumiseen injektiokohdasta vaikuttavat sekä annos että injektio-tilavuus, suurempi annos saattaa vaikuttaa reaktioihin injektiokohdassa (kudosvauriot) ja johtaa muutoksiin pinta-alan ja massan suhteessa sekä poistumisen muuttumisen nolla-asteen kinetiikkaan. Tämä johtaa tyypillisesti hitaampaan imeytymiseen injektiokohdasta. Saksa totesi, että turvallisuuskertoimen lisääminen aiottua suurempaa annosta/tilavuutta varten injektiokohdassa ei siksi ollut riittävä toimi, eikä kuluttajan turvallisuutta voida varmistaa ilman injektio-tilavuuden rajoittamista jäämien poistumista koskevissa tutkimuksissa käytettyihin tilavuuksiin.

Lisäksi on todettu, että Betamox LA:n kohdalla jäsenvaltioissa oli eroja naudan, lampaan ja sian varoajoissa. Siksi Saksa katsoi, että asia on siirrettävä eläinlääkekomitean (CVMP) käsittelyyn eläinten terveyden ja kuluttajaturvallisuuden turvaamiseksi unionissa.

Saksa pyysi, että eläinlääkekomitea tarkastaisi kaikki saatavissa olevat jäämien poistumista koskevat tiedot Betamox LA 150 mg/ml injektiosuspension ja sen muiden kauppanimien sekä geneeristen valmisteiden osalta, ja antaisi suosituksensa hoidettavien nautojen, lampaiden ja sikojen varajoiksi. Eläinlääkekomiteaa on lisäksi pyydetty harkitsemaan, onko tarkastelunalaisten eläinlääkkeiden varalta harkittava muita mahdollisia riskinhallintamenetelmiä (mm. injektio-tilavuuden rajoittaminen injektiokohtaa kohti).

2. Käytettävissä olevien tietojen tarkastelu

Laadullinen ja määrällinen koostumus

Kyseessä olevista valmisteista saatiin koostumustiedot. Koska koostumukset ovat hyvin samankaltaiset, kaikkien koostumusten oletetaan käyttäytyvän samalla tavalla injektio-kohtasta imeytymisen osalta. Näin ollen eläinlääkekomitea totesi, että tämän lausuntomenettelyn kohteena oleviin eläinlääkkeisiin voidaan soveltaa tavanomaista varoaikaa.

Lääkeainejäämien poistumista koskevat tiedot

Jäämien poistuminen naudoista saadusta lihasta ja sisäelimistä

Tietoa-aineisto sisälsi kolme jäämien poistumista koskevaa tutkimushanketta, jotka oli toteutettu vuonna 1995 ja jotka otettiin huomioon vain historiallisina ja informatiivisina, sekä tuoreen, vuonna 2019 tehdyn tutkimuksen, joka on toteutettu voimassa olevien ohjeiden mukaisesti ja jonka tuloksia sovellettiin varoajan määrittelyssä.

Tässä hyvän laboratoriokäytännön (GLP) mukaisessa jäämien poistumista koskevassa tutkimuksessa kaksikymmentä 9–13 kuukauden ikäistä ja 269–371 kg painavaa sekarotuisia nautaa (10 urospuolista ja 10 naaraspuolista) jaettiin viiteen neljän eläimen ryhmään (jokaisessa 2 urospuolista ja 2 naaraspuolista nautaa). Betamox LA:ta annettiin injektiona niskan ja takapuolen lihaksiin suositeltuna 15 mg:n amoksisilliiniannoksena painokiloa kohti (eli 1 ml valmistetta 10 painokiloa kohti) kaksi kertaa 48 tunnin välein. Enimmäisannostilavuus injektio-kohtaa kohti oli 15 ml siten, että jokainen eläin sai vähintään kaksi injektiota.

Eläimet teurastettiin 6, 12, 18, 24 ja 30 vuorokautta viimeisen lihaksensisäisen annoksen jälkeen. Kudokset (kylkilihaksen, maksan, munuaisten ympäröivä rasva, munuainen ja injektio-kohta (ydin ja lähiympäristö)) kerättiin ja analysoitiin validoidulla nestekromatografialla yhdistettynä massaspektrometria (LCMS/MS) -järjestelmään, alemman määrittämissä rajan (LLOQ) ollessa 20 ng/g kaikkien kudosten osalta.

Kaikissa kaikkina teurastusaikoina otetuissa ei-injektio-kohtien näytteissä (kylkilihaksen, maksan, munuaisten ympäröivä rasva ja munuainen) amoksisilliinipitoisuudet olivat alle alemman määrittämissä rajan (20 ng/g). Injektio-kohtien näytteissä todettiin sallitun enimmäisjäämäpitoisuuden (MRL) arvon 50 µg/kg ylittävät pitoisuudet 6, 12, 18 ja 24 vuorokautta lääkkeen annon jälkeen; 30 vuorokauden kuluttua kaikki tasot olivat alle enimmäisjäämäpitoisuuden.

Injektio-kohtaa pidettiin ratkaisevana kudoksena varoajan laskennassa, sillä sen jäämäpitoisuudet ylittivät enimmäisjäämäpitoisuuden 24 vuorokautta lääkeannoksen antamisen jälkeen. Sekä 12 vuorokautta että 24 vuorokautta lääkkeen annon jälkeen injektio-kohtaa ympäröivistä kudoksista otetuissa näytteissä jäämäpitoisuus oli selkeästi korkeampi kuin ydinnäytteessä. Eläinlääkekomitean

injektiokohdan jäämiä koskevan ohjeen (EMA/CVMP/542/2003)¹ mukaan tällaisessa tapauksessa kyseistä kohtaa ei tule huomioida tilastollisissa laskelmissa ja voidaan noudattaa vaihtoehtoista lähestymistapaa. Eläinlääkekomitea päätti käytettävissä olevien kokonaistietojen pohjalta, että olisi käytettävä syötävien kudosten varoajan määrittelyä käsittelevässä eläinlääkekomitean ohjeessa (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² kuvattua vaihtoehtoista lähestymistapaa ja olisi lisättävä 30 prosentin turvallisuusjakso, jolloin naudanlihan ja sisäelinten varoaika on 39 vuorokautta.

Lisäksi eläinlääkekomitea päätti lihaksensisäisen annostelun osalta, että naudan injektiokohdan enimmäisinjektiotilavuus on rajoitettava 15 ml:aan (eli korkeimpaan testattuun tilavuuteen).

Jäämien poistuminen lampaasta saadusta lihasta ja sisäelimistä

Tietoaaineisto sisälsi kolme jäämien poistumista koskevaa tutkimushanketta, jotka oli toteutettu vuonna 1995 ja jotka otettiin huomioon vain historiallisina ja informatiivisina, sekä tuoreen, vuonna 2019 tehdyn tutkimuksen, joka on toteutettu voimassa olevien ohjeiden mukaisesti ja jonka tuloksia sovellettiin varoajan määrittelyssä.

Tässä hyvän laboratoriokäytännön (GLP) mukaisessa jäämien poistumista koskevassa tutkimuksessa kolmekymmentä noin 5 kuukauden ikäistä ja 36,0–47,4 kg painavaa sekarotuista lammasta (15 urospuolista ja 15 naaraspuolista) jaettiin viiteen kuuden eläimen ryhmään (jokaisessa 3 urospuolista ja 3 naaraspuolista lammasta). Betamox LA:ta annettiin injektiona niskan ja takapuolen lihaksiin suositeltuna 15 mg:n amoksisilliiniannoksena painokiloa kohti (eli 1 ml valmistetta 10 painokiloa kohti) kaksi kertaa 48 tunnin välein. Enimmäisannostilavuus injektiokohtaa kohti oli 4 ml siten, että jokainen eläin sai vähintään kaksi injektiota.

Eläimet teurastettiin 8, 16, 24, 32 ja 40 vuorokautta viimeisen lihaksensisäisen annoksen jälkeen. Kudokset (kylkilihaks, maksa, munuaisia ympäröivä rasva, munuainen ja injektiokohta (ydin ja lähiympäristö)) kerättiin ja analysoitiin validoidulla LCMS/MS-järjestelmällä, alemman määritysrajan (LLOQ) ollessa 20 ng/g kaikkien kudosten osalta.

Kaikissa kaikkina teurastusaikoina otetuissa ei-injektiokohdan näytteissä (kylkilihaks, maksa, munuaisia ympäröivä rasva ja munuainen) amoksisilliinipitoisuudet olivat alle alemman määritysrajan (20 ng/g). Injektiokohdan näytteissä oli jäämiä yli ylimmän sallitun jäämäpitoisuuden vielä 8 ja 16 vuorokautta annoksen jälkeen. 24. vuorokaudesta alkaen kaikki jäämäpitoisuudet jäivät alle ylimmän sallitun jäämäpitoisuuden.

Injektiokohtaa pidettiin ratkaisevana kudoksena varoajan laskennassa, sillä sen jäämäpitoisuudet ylittivät enimmäispitoisuuden 16 vuorokautta lääkannoksen antamisen jälkeen. Koska mitattujen jäämäarvojen ajankohtia ei ollut tarpeeksi, tilastollista lähestymistapaa ei voida käyttää ja sen sijaan on sovellettava edellä mainitussa eläinlääkekomitean ohjeessa (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) kuvattua vaihtoehtoista lähestymistapaa. Eläinlääkekomitea päätti käytettävissä olevien kokonaistietojen pohjalta, että olisi käytettävä vaihtoehtoista lähestymistapaa ja lisättävä 20 prosentin turvallisuusjakso, jolloin lampaanlihan ja sisäelinten varoaika on 29 vuorokautta.

Lisäksi eläinlääkekomitea päätti lihaksensisäisen annon osalta, että lampaan injektiokohdan enimmäisinjektiotilavuus on rajoitettava 4 ml:aan (eli korkeimpaan testattuun tilavuuteen).

Lääkeainejäämien poistuminen sian lihasta ja sisäelimistä

Tietoaaineisto sisälsi kolme jäämien poistumista koskevaa tutkimushanketta, jotka oli toteutettu vuonna 1995 ja jotka otettiin huomioon vain historiallisina ja informatiivisina, sekä tuoreen, vuonna 2019

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](#)

tehdyn tutkimuksen, joka on toteutettu voimassa olevien ohjeiden mukaisesti ja jonka tuloksia sovellettiin varoajan määrittelyssä.

Tässä hyvän laboratoriokäytännön (GLP) mukaisessa jäämien poistumista koskevassa tutkimuksessa kolmekymmentä noin 3 kuukauden ikäistä ja 51,8–69,2 kg painavaa sekarotuisia sikaa (15 urospuolista ja 15 naaraspuolista) jaettiin viiteen kuuden eläimen ryhmään (jokaisessa 3 urospuolista ja 3 naaraspuolista sikaa). Betamox LA:ta annettiin injektiona niskan ja takapuolen lihaksiin suositeltuna 15 mg:n amoksisilliiniannoksena painokiloa kohti (eli 1 ml valmistetta 10 painokiloa kohti) kaksi kertaa 48 tunnin välein. Enimmäisannostilavuus injektiokohtaa kohti oli 4 ml siten, että jokainen eläin sai vähintään kaksi injektiota.

Eläimet teurastettiin 8, 16, 24, 32 ja 40 vuorokautta viimeisen lihaksensisäisen annoksen jälkeen. Kudosnäytteet (kylkilihäs, maksa, rasvakerros ihon kanssa, munuainen ja injektio kohta (ydin ja lähiympäristö)) kerättiin ja analysoitiin validoidulla LCMS/MS-järjestelmällä, alemman määritysrajan (LLOQ) ollessa 20 ng/g kaikkien kudosten osalta.

Kaikissa kaikkina teurastusaikoina otetuissa ei-injektio kohdan näytteissä (kylkilihäs, maksa, munuainen ja rasvakerros ihon kanssa) amoksisilliinipitoisuudet olivat alle alemman määritysrajan (20 ng/g). Injektio kohdan näytteissä oli jäämiä yli ylimmän sallitun jäämäpitoisuuden vielä 8 ja 16 vuorokautta annoksen jälkeen. 24. vuorokaudesta alkaen kaikki jäämäpitoisuudet jäivät alle ylimmän sallitun jäämäpitoisuuden.

Injektio kohtaa pidettiin ratkaisevana kudoksena varoajan laskennassa, sillä sen jäämäpitoisuudet ylittivät enimmäispitoisuuden 16 vuorokautta lääkeannoksen antamisen jälkeen. Samalla 8 vuorokautta lääkkeen annon jälkeen kolmessa injektio kohtaa ympäröivien kudosten näytteessä oli korkeampi jäämäpitoisuus kuin vastaavassa ydinnäytteessä ja 24 vuorokautta annon jälkeen kahdessa injektio kohtaa ympäröivien kudosten näytteessä oli korkeampi jäämäpitoisuus kuin vastaavassa ydinnäytteessä. Edellä mainitun eläinlääkekomitean injektio kohdan jäämiä koskevan ohjeen (EMA/CVMP/542/2003) mukaan tällaisessa tapauksessa kyseistä kohtaa ei tule sisällyttää tilastollisiin laskelmiin ja voidaan noudattaa vaihtoehtoista lähestymistapaa. Eläinlääkekomitea päätti käytettävissä olevien kokonaistietojen pohjalta että olisi käytettävä edellä mainitussa eläinlääkekomitean ohjeessa (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) kuvattua vaihtoehtoista lähestymistapaa ja lisättävä 30 prosentin turvallisuusjakso, jolloin sianlihan ja sisäelinten varoaika on 42 vuorokautta.

Lisäksi eläinlääkekomitea päätti lihaksensisäisen annon osalta, että sian injektio kohdan enimmäisinjektio tilavuus on rajoitettava 4 ml:aan (eli korkeimpaan testattuun tilavuuteen).

Jäämien poistuminen lehmänmaidosta

Käytettävissä oli yksi vuonna 1993 toteutettu hyvän laboratoriokäytännön/laadunvarmistuksen mukainen jäämien poistumista koskeva tutkimus, jossa oli mukana kahdeksan 3–8-vuotiaista ja 480–620 kg painavaa frisiiläistä lehmää. Betamox LA annettiin lihaksensisäisenä injektiona 15 mg:n amoksisilliiniannoksena painokiloa kohti (eli 1 ml valmistetta 10 painokiloa kohti) kaksi kertaa 48 tunnin välein. Yhden injektio kohdan enimmäisannos oli 20 ml ja yhdessä eläimessä oli 3–4 injektio kohtaa. Lehmä lypsettiin kaksi kertaa päivässä 10–14 tunnin välein. Maitonäytteet otettiin jokaisen eläimen kokonaismaitotuotannosta viiden vuorokauden aikana ja näytteitä analysoitiin käyttämällä mikrobiologista määrittystä alemman määritysrajan ollessa 0,003 µg/ml.

Jäämäpitoisuudet jäivät alemman määritysrajan alle 72 tunnin aikapisteestä eteenpäin. Eläinlääkekomitean maidon varoaikojen määrittelyä koskevassa ohjeessa (EMA/CVMP/473/1998)³ kuvatun TTSC (aika, jonka jälkeen pitoisuus on turvallinen) -menetelmän perusteella ehdotettiin, että nautan maidon varoaika on 9 lypsykertaa eli 108 tuntia (4,5 vuorokautta).

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

Tätä jäämien maidosta poistumisen tutkimusta ei suoritettu edellä mainitun eläinlääkekomitean ohjeen (EMA/CVMP/473/1998) mukaisesti. Tutkimukseen osallistui vain kahdeksan eläintä ja alempi määräysraja 3 µg/kg on lähellä enimmäisjäämäpitoisuutta 4 µg/kg. Käytetty TTSC-lähestymistapa huomioi kuitenkin näytteen pienestä koosta johtuvan epävarmuuden, sillä se perustuu mittapoikkeamiin (näytteen pieni koko mahdollistaa suuremman mittapoikkeaman). TTSC-menetelmä huomioi lisäksi vain tiedot siitä, ovatko havainnot yli vai ali sallitun enimmäisjäämäpitoisuuden eikä perustu havainnon tarkkaan arvoon. Siksi alemman määräysrajan ja enimmäisjäämäpitoisuuden läheisyyttä ei pidetä tässä lähestymistavassa kriittisenä. Tämän johdosta 108 tunnin (4,5 vuorokauden) varoaika todettiin lehmänmaidon osalta hyväksyttäväksi.

Jäämien poistuminen lampaanmaidosta

Lampaanmaidon osalta jäämätietoja ei ole käytettävissä, ja ehdotettiin lausunnon lisäämistä tuotetietoihin, jotta lääkettä ei käytetä lampailla, jotka tuottavat maitoa ihmisravinnoksi.

Eläinlääkekomitean ohje toissijaisen käytön tai toissijaisille lajeille (MUMS) tai rajoitetuille markkinoille tarkoitettujen eläinlääkkeiden turvallisuuden ja jäämätietojen osalta (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1)⁴ sisältää ehdon ensisijaisten ja toissijaisten eläinlajien maidon, eli tässä tapauksessa naudanmaidon ja lampaanmaidon, varoajan ekstrapolaatiosta. Tässä lausuntomenettelyssä mukana olleiden eläinlääkkeiden lampaanmaidosta todettujen jäämämäärien tietojen puuttumisen lisäksi eläinlääkekomitean amoksisilliinin enimmäisjäämäpitoisuuden yhteenvetoraportista⁵ ei löydy farmakokineettisiä tai jäämien poistumista koskevia tietoja, jotta eri lajien välistä farmakokinetiikkaa tai jäämiä voidaan verrata. Tästä syystä eläinlääkekomitea katsoo, että lampaanmaidon osalta ei voida määritellä turvallista varoaikaa tässä lausuntomenettelyssä mukana olleiden eläinlääkkeiden osalta.

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Johdanto

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin arvioimaan kaikki Betamox LA 150 mg/ml (injektioneste, suspensio) ja sen muista kauppanimistä ja geneerisistä valmisteista saatavilla olevat jäämien poistumista koskevat tiedot ja suosittelemaan varoaikoja valmisteella hoidettujen nautojen, lampaiden ja sikojen maidolle, lihalle ja sisäelimille.

Hyötyjen arviointi

Koska asianomaisten valmisteiden tehokkuutta naudan, lampaan ja sikojen kohdalla ei ole arvioitu erikseen tämän lausunnon osana, arvioitavia valmisteita pidetään tehokkaina.

Riskien arviointi

Tässä lausuntomenettelyssä ei arvioitu kyseisten eläinlääkevalmisteiden laatua, kohde-eläinten turvallisuutta, käyttöturvallisuutta eikä ympäristöriskiä. Geneeristen valmisteiden biologista samanarvoisuutta ei arvioitu, sillä se on tehty asianmukaisessa myyntilupamenettelyssä.

On todettu riski liittyen naudan, lampaan ja sikojen osalta voimassa olevan varoajan pituuteen, joka saattaa olla joidenkin tuotteiden kohdalla riittämätön varmistamaan amoksisilliinin jäämäpitoisuuksien laskemisen alle enimmäisjäämärajan syötävissä kudoksissa ja maidossa, mistä aiheutuu riskejä kuluttajille.

Riskienhallinta- ja riskienpientämistoimet

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](#)

Betamox LA 150 mg/ml injektiosuspension, sen kauppanimien ja geneeristen valmisteiden osalta käytettävissä olevien tietojen pohjalta on määritelty lihaksensisäisen käytön seuraavat korjatut varoajat:

Nauta

Liha ja sisäelimet: 39 vuorokautta

Maito: 108 tuntia (4,5 vuorokautta)

Sika

Liha ja sisäelimet: 42 vuorokautta

Lammas

Liha ja sisäelimet: 29 vuorokautta

Maito: Ei saa antaa lypsäville lampaille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

Tietoja, jotka tukisivat ihon kautta annettavan lääkkeen tai minkä tahansa muun antotavan turvallista varoaikaa, ei ole esitetty. Siksi tuotetiedoissa on selkeästi todettava, että elintarvikkeita tuottavien lajien kohdalla voidaan hyväksyä vain lihaksensisäinen käyttö.

Sen lisäksi enimmäisinjektioilavuus on rajoitettava naudan kohdalla 15 ml:aan ja lampaan ja sikojen kohdalla 4 ml:aan.

Näiden toimenpiteiden katsotaan olevan riittäviä varmistamaan kuluttajien turvallisuus.

Riski-hyötysuhteen arviointi ja johtopäätökset

Eläinlääkekomitea katsoi lausuntopyynnön perusteluihin ja käytettävissä oleviin tietoihin perehtymisen jälkeen, että nautaa, lammasta ja sikojä koskevia varoajoja on korjattava suositusten mukaisesti ja enimmäisinjektioilavuuksia on rajoitettava kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi.

Eläinlääkevalmisteen Betamox LA 150 mg/ml (injektioneste, suspensio) sekä sen muiden kauppanimien ja geneeristen valmisteiden hyöty-riskisuhde on kokonaisuudessaan edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmarkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- eläinlääkekomitea katsoi saatavilla olevien jäämien poistumista koskevien tietojen perusteella, että hoidetuista naudoista, lampaista ja sioista saadun maidon, lihan ja sisäelinten varoajoja tulisi muuttaa, jotta kuluttajien turvallisuus voidaan varmistaa;
- eläinlääkekomitea katsoi käytettävissä olevien jäämien poistumista koskevien tietojen perusteella, että injektioilavuuksien rajoittaminen on tarpeellista;
- eläinlääkekomitea katsoi, että tässä menettelyssä arvioitujen valmisteiden hyöty-riskisuhde on kokonaisuudessaan suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset;

eläinlääkekomitea suosittelee Betamox LA 150 mg/ml injektiosuspension sekä sen muiden liitteessä I mainittujen kauppanimien ja geneeristen valmisteiden myyntilupien muuttamista. Näiden valmisteiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ovat liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Jos naudat, lampaat ja/tai siat on jo hyväksytty kohdelajeina, kyseisistä lajeista on käytettävä alla olevia sanamuotoja:

Valmisteyhteenvedo

4.9 Annostus ja antotapa

...

Nauta, lammas ja sika - vain injektiona lihakseen.

...

Annostilavuus vastaa 1 ml:aa 10 painokiloa kohti. Jos annostilavuus ylittää naudan kohdalla 15 ml sekä lampaan ja sian kohdalla 4 ml, se on jaettava osiin ja injektoitava kahteen tai useampaan injektiokohtaan.

...

4.11 Varoaika (varojat)

Nauta:

Liha ja sisäelimet: 39 vuorokautta

Maito: 108 tuntia (4,5 vuorokautta)

Sika:

Liha ja sisäelimet: 42 vuorokautta

Lammas:

Liha ja sisäelimet: 29 vuorokautta

Maito: Ei saa antaa lypsäville lampaille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

Myyntipäällyksmerkinnät

7. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)
--

...

Nauta, lammas ja sika - vain injektiona lihakseen.

...

Annostilavuus vastaa 1 ml:aa 10 painokiloa kohti. Jos annostilavuus ylittää naudan kohdalla 15 ml sekä lampaan ja sian kohdalla 4 ml, se on jaettava osiin ja injektoitava kahteen tai useampaan injektiokohtaan.

...

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

Nauta:

Liha ja sisäelimet: 39 vuorokautta

Maito: 108 tuntia (4,5 vuorokautta)

Sika:

Liha ja sisäelimet: 42 vuorokautta

Lammas:

Liha ja sisäelimet: 29 vuorokautta

Maito: Ei saa antaa lypsäville lampaille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

Pakkausseloste

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

...

Nauta, lammas ja sika - vain injektiona lihakseen.

...

Annostilavuus vastaa 1 ml:aa 10 painokiloa kohti. Jos annostilavuus ylittää naudan kohdalla 15 ml sekä lampaan ja sian kohdalla 4 ml, se on jaettava osiin ja injektoitava kahteen tai useampaan injektiokohtaan.

...

10. VAROAIKA (VAROAJAT)

Nauta:

Liha ja sisäelimet: 39 vuorokautta

Maito: 108 tuntia (4,5 vuorokautta)

Sika:

Liha ja sisäelimet: 42 vuorokautta

Lammas:

Liha ja sisäelimet: 29 vuorokautta

Maito: Ei saa antaa lypsäville lampaille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.