

Annexe I

Liste des noms, formes pharmaceutiques, dosages des médicaments vétérinaires, espèces animales, voies d'administration et titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

État membre EU/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting-Injektionssuspension für Tiere	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Autriche	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Belgique	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Bulgarie	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Bulgarie	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée

État membre EU/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Croatie	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Croatie	GENERA d.d. Svetonedeljska cesta 2 Kalinovica 10436 Rakov Potok Croatia	Simivet retard, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Chypre	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Chypre	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
République tchèque	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée

État membre EU/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Danemark	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Danemark	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Estonie	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Finlande	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Finlande	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée

État membre EU/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
France	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Allemagne	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Grèce	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Grèce	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Hongrie	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.	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée

État membre EU/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Hongrie	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Hongrie	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Irlande	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Irlande	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée

État membre EU/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Italie	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	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Italie	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Lettonie	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Lettonie	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	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée

État membre EU/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Lituanie	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	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Lituanie	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Norvège	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Pays-Bas	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Pologne	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée

État membre EU/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pologne	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Pologne	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Portugal	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Portugal	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Roumanie	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée

État membre EU/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Roumanie	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
République slovaque	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
République slovaque	Zoetis Česká republika, s.r.o náměstí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
République slovaque	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Slovénie	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée

État membre EU/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Slovénie	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Espagne	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Suède	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Royaume-Uni	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée

État membre EU/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Royaume-Uni	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée
Royaume-Uni	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Trihydrate d'amoxicilline	150 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire et/ou sous-cutanée

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit

Résumé général de l'évaluation scientifique de Betamox LA 150 mg/mL, suspension injectable et noms associés, ainsi que de leurs produits génériques (voir Annexe I)

1. Introduction

L'amoxicilline est un antibiotique à large spectre de la famille des β -lactamines appartenant au groupe des aminopénicillines. Ce principe actif a une activité bactéricide dépendante du temps et agit contre les microorganismes à Gram positif et certains microorganismes à Gram négatif.

Betamox LA 150 mg/mL suspension injectable (ci-après «Betamox LA») et noms associés, ainsi que leurs produits génériques, sont des suspensions injectables qui contiennent 150 mg d'amoxicilline (sous la forme de trihydrate d'amoxicilline) par mL et qui sont destinés à être utilisés chez les bovins, les ovins, les porcins, les chiens et les chats. La dose recommandée est de 15 mg d'amoxicilline par kg de masse corporelle, à renouveler si nécessaire, après 48 heures.

Une demande a été déposée au titre de l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, à savoir une demande générique d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure décentralisée (UK/V/0681/001/DC) pour le médicament vétérinaire Trymox LA 150 mg/mL, suspension injectable pour bovins, ovins, porcins, chiens et chats, le Royaume-Uni étant l'État membre de référence. Le produit de référence européen est Betamox LA, qui est autorisé dans plusieurs États membres de l'UE depuis des décennies (par ex., au Royaume-Uni depuis 1986).

En raison de la similitude entre la formulation du produit de référence Betamox LA et la formulation du produit générique Trymox LA 150 mg/mL suspension injectable, le temps d'attente du produit de référence a été appliqué au produit générique. Aucune donnée sur la déplétion des résidus n'a été fournie pour le produit générique. Étant donné que le produit de référence et le produit générique sont similaires sur les plans qualitatif et quantitatif en ce qui concerne le principe actif et les excipients, la bioéquivalence a été acceptée.

Au cours de l'évaluation, l'État membre de référence a fourni quelques résumés des données sur la déplétion des résidus sur lesquelles les temps d'attente du produit de référence étaient fondés. Cependant, dans le cadre de ces études de déplétion des résidus, aucun des animaux n'a reçu le volume d'injection maximal de 20 mL par site d'injection mentionné dans les informations sur le produit.

Dans le cadre de la procédure décentralisée, l'État membre de référence a examiné le temps d'attente du produit de référence et a déclaré que, pour la viande et les abats de toutes les espèces, le facteur de sécurité ajouté a été porté de 10 à 30 % pour compenser la faible masse corporelle des animaux.

Le volume de 20 mL par site d'injection donne lieu à une dose 2 à 6 fois plus élevée au site d'injection pour les médicaments vétérinaires par rapport aux doses testées dans le cadre des études de déplétion des résidus. De plus, le médicament est une formulation huileuse qui génère une lente résorption et une possible rétention des résidus aux sites d'injection. Par ailleurs, comme la déplétion au site d'injection est influencée à la fois par la dose et le volume de l'injection, une dose plus élevée pourrait influencer les réactions au site d'injection (lésions des tissus) et entraîner des modifications du rapport surface/masse ainsi qu'un déplacement de la déplétion vers une cinétique d'ordre zéro, ce qui entraîne généralement une résorption plus lente au niveau du site d'injection. L'Allemagne a estimé qu'il n'était donc pas adéquat d'ajouter un facteur de sécurité pour tenir compte de la dose/du volume plus élevé(e) prévu(e) au site d'injection et que, en l'absence d'une limitation du volume d'injection aux volumes couverts par les études de déplétion des résidus, la sécurité des consommateurs ne pouvait être assurée.

En outre, pour Betamox LA, des différences ont été observées entre les temps d'attente établis pour les bovins, les ovins et les porcins selon les États membres. L'Allemagne a dès lors estimé qu'il était nécessaire de saisir le CVMP de cette question dans l'intérêt de la santé animale et de la protection de la sécurité des consommateurs dans l'Union.

L'Allemagne a demandé au CVMP d'évaluer toutes les données disponibles sur la déplétion des résidus pour Betamox LA 150 mg/mL suspension injectable et noms associés, ainsi que leurs produits génériques, et de recommander les temps d'attente appropriés pour les bovins, ovins et porcins traités. Le CVMP a également été invité à examiner si d'autres mesures de gestion des risques sont envisageables pour les médicaments vétérinaires considérés (par ex., limitation du volume d'injection par site d'injection).

2. Discussion des données disponibles

Composition qualitative et quantitative

Des informations ont été reçues concernant la composition des produits concernés. Les formulations étant très similaires, on s'attend à ce que toutes les formulations aient le même comportement en ce qui concerne leur absorption au site d'injection. En conséquence, le CVMP a considéré qu'un temps d'attente commun pourrait s'appliquer à tous les médicaments vétérinaires concernés par la présente procédure de saisine.

Données relatives à la déplétion des résidus

Déplétion des résidus dans la viande et les abats de bovins

L'ensemble de données contenait un projet composé de trois études de déplétion des résidus menées en 1995, considérées comme historiques et informatives uniquement, ainsi que d'une étude récente menée en 2019, conforme aux lignes directrices en vigueur et utilisée pour l'établissement du temps d'attente.

Dans cette étude de déplétion des résidus conforme aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL), vingt bovins de différentes races (10 mâles et 10 femelles) âgés de 9 à 13 mois et d'une masse corporelle comprise entre 269 et 371 kg ont été répartis dans cinq groupes de quatre animaux (deux mâles et deux femelles) par groupe. Betamox LA a été administré par injection intramusculaire dans les muscles du cou et de la croupe à la dose recommandée de 15 mg d'amoxicilline par kg de masse corporelle (soit 1 mL de produit pour 10 kg de masse corporelle) à deux reprises, en respectant un intervalle de 48 heures. Le volume maximal de la dose était de 15 mL par site d'injection, de sorte que chaque animal a reçu au moins deux injections.

Les animaux ont été abattus aux jours 6, 12, 18, 24 et 30 après la dernière administration intramusculaire. Des échantillons de tissus [muscle de la longe, foie, graisse périrénale, rein et site d'injection (carotte et zones périphériques)] ont été prélevés et analysés par un système agréé de chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem (LC/MS-MS), avec une limite de quantification (LLOQ) inférieure de 20 ng/g pour tous les tissus.

Tous les échantillons ne provenant pas du site d'injection (muscle de la longe, foie, graisse périrénale et rein) prélevés à chacune des sessions d'abattage contenaient des concentrations d'amoxicilline inférieures à la LLOQ (20 ng/g). Les échantillons prélevés au site d'injection présentaient des concentrations de résidus supérieures à la valeur de la limite maximale de résidus (LMR) de 50 microgrammes/kg aux jours 6, 12, 18 et 24 suivant l'administration; au jour 30, toutes les concentrations étaient inférieures à la LMR.

Le site d'injection était considéré comme étant le tissu déterminant pour le calcul du temps d'attente avec des concentrations de résidus supérieures à la LMR jusqu'au jour 24 suivant l'administration. Aux jours 12 et 24, un échantillon prélevé à chacun de ces intervalles a montré une concentration de résidus significativement plus élevée dans l'échantillon environnant que dans l'échantillon carotté. En vertu de la ligne directrice du CVMP relative aux résidus au site d'injection (EMA/CVMP/542/2003)¹, en pareil cas, le point ne doit pas être inclus dans les calculs statistiques et une approche alternative doit être adoptée. D'après les données générales disponibles, le CVMP a conclu que l'approche alternative décrite dans la ligne directrice du CVMP relative à l'établissement des temps d'attente pour les tissus comestibles (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² devrait être utilisée et qu'une marge de sécurité de 30 % devrait être ajoutée, de façon à obtenir un temps d'attente de 39 jours pour la viande et les abats de bovins.

Qui plus est, pour l'administration intramusculaire, le CVMP a conclu que le volume maximal d'injection par site d'injection chez les bovins devrait être limité à 15 mL (soit le volume testé le plus élevé).

Déplétion des résidus dans la viande et les abats d'ovins

L'ensemble de données contenait un projet composé de trois études de déplétion des résidus menées en 1995, considérées comme historiques et informatives uniquement, ainsi que d'une étude récente menée en 2019, conforme aux lignes directrices en vigueur et utilisée pour l'établissement du temps d'attente.

Dans cette étude de déplétion des résidus conforme aux BPL, trente ovins de différentes races (15 mâles et 15 femelles) âgés de 5 mois environ et d'une masse corporelle comprise entre 36,0 et 47,4 kg ont été répartis dans cinq groupes de six animaux (trois mâles et trois femelles) par groupe. Betamox LA a été administré par injection intramusculaire dans les muscles du cou et de la croupe à la dose recommandée de 15 mg d'amoxicilline par kg de masse corporelle (soit 1 mL de produit pour 10 kg de masse corporelle) à deux reprises, en respectant un intervalle de 48 heures. Le volume maximal de la dose était de 4 mL par site d'injection, de sorte que chaque animal a reçu au moins deux injections.

Les animaux ont été abattus aux jours 8, 16, 24, 32 et 40 après la dernière administration intramusculaire. Des échantillons de tissus [muscle de la longe, foie, graisse périrénale, rein et site d'injection (carotte et zones périphériques)] ont été prélevés et analysés au moyen d'un système agréé de LC/MS-MS, avec une LLOQ inférieure de 20 ng/g pour tous les tissus.

Tous les échantillons ne provenant pas du site d'injection (muscle de la longe, foie, graisse périrénale et rein) et l'échantillon périphérique au site d'injection prélevés à chacune des sessions d'abattage contenaient des concentrations d'amoxicilline inférieures à la LLOQ (20 ng/g). Les échantillons prélevés au site d'injection ont montré des résidus supérieurs à la LMR aux jours 8 et 16 suivant l'administration. À compter du jour 24, toutes les concentrations de résidus étaient inférieures à la LMR.

Le site d'injection était considéré comme étant le tissu déterminant pour le calcul du temps d'attente avec des concentrations de résidus supérieures à la LMR jusqu'au jour 16 suivant l'administration. Si l'approche statistique ne peut être utilisée car le nombre de points temporels assortis de valeurs de mesure des résidus était insuffisant, l'approche alternative décrite dans la ligne directrice du CVMP susmentionnée (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) serait quant à elle applicable. D'après les données générales disponibles, le CVMP a conclu que l'approche alternative devrait être utilisée et qu'une marge

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](#)

de sécurité de 20 % devrait être ajoutée, de façon à obtenir un temps d'attente de 29 jours pour la viande et les abats d'ovins.

Qui plus est, pour l'administration intramusculaire, le CVMP a conclu que le volume maximal d'injection par site d'injection chez les ovins devrait être limité à 4 mL (soit le volume testé le plus élevé).

Déplétion des résidus dans la viande et les abats de porcins

L'ensemble de données contenait un projet composé de trois études de déplétion des résidus menées en 1995, considérées comme historiques et informatives uniquement, ainsi que d'une étude récente menée en 2019, conforme aux lignes directrices en vigueur et utilisée pour l'établissement du temps d'attente.

Dans cette étude de déplétion des résidus conforme aux BPL, trente porcins de différentes races (15 mâles et 15 femelles) âgés de 3 mois environ et d'une masse corporelle comprise entre 51,8 et 69,2 kg ont été répartis dans cinq groupes de six animaux (trois mâles et trois femelles) par groupe. Betamox LA a été administré par injection intramusculaire dans les muscles du cou et de la croupe à la dose recommandée de 15 mg d'amoxicilline par kg de masse corporelle (soit 1 mL de produit pour 10 kg de masse corporelle) à deux reprises, en respectant un intervalle de 48 heures. Le volume maximal de la dose était de 4 mL par site d'injection, de sorte que chaque animal a reçu au moins deux injections.

Les animaux ont été abattus aux jours 8, 16, 24, 32 et 40 après la dernière administration intramusculaire. Des échantillons de tissus [muscle de la longe, foie, graisse avec tissu cutané, rein et site d'injection (carotte et zones périphériques)] ont été prélevés et analysés au moyen d'un système agréé de LC/MS-MS, avec une LLOQ inférieure de 20 ng/g pour tous les tissus.

Pour tous les échantillons ne provenant pas du site d'injection (muscle de la longe, foie, rein et graisse avec tissu cutané), les concentrations d'amoxicilline étaient inférieures à la LLOQ (20 ng/g) à tous les moments de l'analyse. Les échantillons prélevés au site d'injection ont montré des résidus supérieurs à la LMR aux jours 8 et 16 suivant l'administration. À compter du jour 24, toutes les concentrations de résidus étaient inférieures à la LMR.

Le site d'injection était considéré comme étant le tissu déterminant pour le calcul du temps d'attente avec des concentrations de résidus supérieures à la LMR jusqu'au jour 16 suivant l'administration. Cependant, au jour 8, trois échantillons périphériques présentaient des concentrations de résidus plus élevées que l'échantillon carotté correspondant et, au jour 24, deux échantillons périphériques présentaient des concentrations de résidus plus élevées que l'échantillon carotté correspondant. En vertu de la ligne directrice du CVMP relative aux résidus au site d'injection (EMEA/CVMP/542/2003) précitée, en pareil cas, le point ne doit pas être inclus dans les calculs statistiques et une approche alternative doit être adoptée. D'après les données générales disponibles, le CVMP a conclu que l'approche alternative décrite dans la ligne directrice du CVMP (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) susmentionnée devrait être utilisée et qu'une marge de sécurité de 30 % devrait être ajoutée, de façon à obtenir un temps d'attente de 42 jours pour la viande et les abats de porcins.

Qui plus est, pour l'administration intramusculaire, le CVMP a conclu que le volume maximal d'injection par site d'injection chez les porcins devrait être limité à 4 mL (soit le volume testé le plus élevé).

Déplétion des résidus dans le lait de bovins

Une étude de déplétion des résidus conforme aux BPL/AQ menée en 1993 a été produite, au cours de laquelle huit vaches frisonnes âgées de 3 à 8 ans et présentant une masse corporelle comprise entre 480 et 620 kg ont été utilisées. Betamox LA a été administré par voie intramusculaire à une dose de 15 mg d'amoxicilline par kg de masse corporelle (soit 1 mL de produit pour 10 kg de masse corporelle) à deux reprises, à 48 heures d'intervalle. Le volume maximal de la dose par site d'injection était de

20 mL et 3 à 4 sites d'injection ont été utilisés par animal. La traite des animaux a été réalisée deux fois par jour, en respectant un intervalle de 10 à 14 heures. Des échantillons de lait ont été prélevés sur la production totale de lait de chaque animal pendant 5 jours puis analysés au moyen d'un dosage microbiologique avec une LOQ de 0,003 microgrammes/mL.

Les concentrations de résidus se sont révélées inférieures à la LOQ à compter du point d'analyse à 72 heures. Selon la méthode du temps avant concentration sans danger (TTSC) décrite dans la note d'orientation du CVMP sur l'établissement des temps d'attente pour le lait (EMA/CVMP/473/1998)³, un délai d'attente de 9 traites, soit 108 heures (4,5 jours) pour le lait des bovins traités a été proposé.

Cette étude de la déplétion des résidus dans le lait n'a pas été menée conformément à la ligne directrice précitée du CVMP (EMA/CVMP/473/1998). Seuls 8 animaux ont été utilisés et la LOQ de 3 microgrammes/kg est proche de la valeur de la LMR qui est de 4 microgrammes/kg. Toutefois, l'approche du TTSC utilisée tient compte de l'incertitude due à la taille réduite de l'échantillon, dans la mesure où elle se fonde sur des limites de tolérance (une taille d'échantillon réduite donne lieu à des limites de tolérance plus importantes). De plus, l'approche du TTSC utilise uniquement les informations indiquant si les observations sont supérieures ou inférieures à la LMR, mais ne s'appuie pas sur la valeur exacte d'une observation. Par conséquent, la proximité de la LOQ par rapport à la LMR n'est pas considérée comme essentielle pour cette approche. Dès lors, un temps d'attente de 108 heures (4,5 jours) pour le lait de bovins a été jugé acceptable.

Déplétion des résidus dans le lait d'ovins

Aucune donnée sur les résidus n'a été fournie pour le lait d'ovins; il a par ailleurs été proposé d'ajouter une mention dans les informations sur le produit visant à exclure toute utilisation chez les ovins produisant du lait destiné à la consommation humaine.

La ligne directrice du CVMP relative aux exigences en matière de sécurité et de données sur les résidus pour les médicaments à usage vétérinaire destinés à des utilisations mineures ou à des espèces mineures (MUMS)/à un marché restreint (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 — Rév. 1)⁴ comporte une disposition prévoyant l'extrapolation des temps d'attente applicables au lait entre les espèces majeures et les espèces mineures, soit, dans ce cas, entre le lait des bovins et le lait des ovins. Cependant, outre l'absence de données sur la déplétion des résidus spécifiques au produit dans le lait d'ovins pour les médicaments vétérinaires concernés par la présente procédure de saisine, aucune donnée pharmacocinétique ni aucune donnée sur la déplétion des résidus n'est disponible dans le rapport de synthèse du CVMP relatif à la LMR de l'amoxicilline⁵ qui permette de comparer la pharmacocinétique ou les résidus entre les espèces. En conséquence, le CVMP a conclu qu'il était impossible d'établir un temps d'attente sûr pour le lait d'ovins à la suite de l'administration des médicaments vétérinaires concernés par la présente procédure de saisine.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Introduction

Il a été demandé au CVMP d'évaluer toutes les données disponibles sur la déplétion des résidus pour Betamox LA 150 mg/mL suspension injectable et noms associés, ainsi que leurs produits génériques, et de recommander les temps d'attente appropriés (lait, viande et abats) pour les bovins, ovins et porcins traités.

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](#)

Évaluation des bénéfices

Tandis que l'efficacité des produits concernés chez les bovins, les ovins et les porcins n'a pas été évaluée spécifiquement dans le cadre de cette saisine, les produits à l'examen sont considérés comme efficaces.

Évaluation des risques

La qualité, la sécurité pour l'animal cible, la sécurité pour l'utilisateur et le risque pour l'environnement des médicaments vétérinaires concernés n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans la présente procédure de saisine. En outre, pour ce qui concerne les produits génériques, la bioéquivalence n'a pas été évaluée dans la mesure où cela avait été fait dans le cadre des procédures d'autorisation de mise sur le marché respectives.

Un risque a été identifié en ce qui concerne la durée des temps d'attente autorisés pour les bovins, les ovins et les porcins qui, pour certains produits, peut être insuffisante pour que les concentrations de résidus d'amoxicilline soient inférieures aux LMR respectives dans les tissus comestibles et le lait, ce qui présente un risque pour les consommateurs.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

D'après les données disponibles, les temps d'attente révisés relatifs à Betamox LA 150 mg/mL suspension injectable, à ses noms associés et à leurs produits génériques, ont été établis à la suite d'une utilisation intramusculaire:

Bovins

Viande et abats: 39 jours

Lait: 108 heures (4,5 jours)

Porcins

Viande et abats: 42 jours

Ovins

Viande et abats: 29 jours

Lait: Ce médicament n'est pas autorisé pour un usage chez les ovins produisant du lait pour la consommation humaine.

Aucune donnée n'a été produite à l'appui d'un temps d'attente sûr à la suite d'une administration sous-cutanée ou d'une administration par toute autre voie. En conséquence, il devrait être clairement indiqué dans les informations sur le produit que seule une administration intramusculaire est approuvée pour les espèces productrices de denrées alimentaires.

En outre, le volume maximal d'injection par site d'injection devrait être limité à 15 mL pour les bovins et à 4 mL pour les ovins et les porcins.

Ces mesures ont été jugées adéquates pour garantir la sécurité du consommateur.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice/risque

Après avoir examiné les motifs de la saisine et les données disponibles, le CVMP a conclu que les temps d'attente pour les bovins, ovins et porcins devraient être modifiés selon les recommandations et que le volume maximal d'injection devrait être limité de façon à garantir la sécurité du consommateur.

Le rapport bénéfice/risque global pour les médicaments à usage vétérinaire Betamox LA 150 mg/mL suspension injectable, leurs noms associés, ainsi que pour leurs génériques, reste positif sous réserve des modifications recommandées des informations sur le produit.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant ce qui suit:

- d'après les données disponibles relatives à la déplétion des résidus, le CVMP a estimé que les temps d'attente pour le lait, la viande et les abats dérivés de bovins, d'ovins et de porcins traités doivent être modifiés de façon à garantir la sécurité du consommateur;
- d'après les données disponibles portant sur la déplétion des résidus, le CVMP a estimé qu'une limitation des volumes d'injection est nécessaire;
- le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque global des produits faisant l'objet de la présente procédure demeure positif, sous réserve de modifications des informations sur le produit;

le CVMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour Betamox LA 150 mg/mL suspension injectable et noms associés, ainsi que de leurs génériques figurant à l'Annexe I, pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'Annexe III.

Annexe III

Modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Lorsque les bovins, les ovins et/ou les porcins ont déjà été approuvés en tant qu'espèces cibles, il convient d'utiliser la formulation ci-dessous pour l'espèce concernée:

Résumé des caractéristiques du produit

4.9 Posologie et voie d'administration

...

Bovins, ovins et porcins - Par injection intramusculaire uniquement

...

Le volume de la dose équivaut à 1 mL pour 10 kg de masse corporelle Si le volume de la dose est supérieur à 15 mL chez les bovins et à 4 mL chez les ovins et les porcins, il devra être divisé et injecté dans deux sites au minimum.

...

4.11 Temps d'attente

Bovins:

Viande et abats: 39 jours

Lait: 108 heures (4,5 jours)

Porcins:

Viande et abats: 42 jours

Ovins:

Viande et abats: 29 jours

Lait: Ce médicament n'est pas autorisé pour un usage chez les ovins produisant du lait pour la consommation humaine.

Étiquetage

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

...

Bovins, ovins et porcins - Par injection intramusculaire uniquement

...

Le volume de la dose équivaut à 1 mL pour 10 kg de masse corporelle Si le volume de la dose est supérieur à 15 mL chez les bovins et à 4 mL chez les ovins et les porcins, il devra être divisé et injecté dans deux sites au minimum.

...

8. TEMPS D'ATTENTE

Bovins:

Viande et abats: 39 jours

Lait: 108 heures (4,5 jours)

Porcins:

Viande et abats: 42 jours

Ovins:

Viande et abats: 29 jours

Lait: Ce médicament n'est pas autorisé pour un usage chez les ovins produisant du lait pour la consommation humaine.

Notice

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

...

Bovins, ovins et porcins - Par injection intramusculaire uniquement

...

Le volume de la dose équivaut à 1 mL pour 10 kg de masse corporelle. Si le volume de la dose est supérieur à 15 mL chez les bovins et à 4 mL chez les ovins et les porcins, il devra être divisé et injecté dans deux sites au minimum.

...

10. TEMPS D'ATTENTE

Bovins:

Viande et abats: 39 jours

Lait: 108 heures (4,5 jours)

Porcins:

Viande et abats: 42 jours

Ovins:

Viande et abats: 29 jours

Lait: Ce médicament n'est pas autorisé pour un usage chez les ovins produisant du lait pour la consommation humaine.