

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningsweg en houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

EU-/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Oostenrijk	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting- Injektionssuspension für Tiere	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Oostenrijk	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
België	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Bulgarije	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Bulgarije	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Kroatië	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Kroatië	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	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Cyprus	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Cyprus	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Tsjechië	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Denemarken	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Denemarken	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Estland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Finland	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Finland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Frankrijk	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Duitsland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Griekenland	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Griekenland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Hongarije	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.	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Hongarije	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Hongarije	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair en/of subcutaan gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Ierland	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Ierland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Italië	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	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Italië	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Letland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Letland	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Litouwen	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	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Litouwen	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Noorwegen	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Nederland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Polen	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiskowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Polen	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Polen	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Portugal	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Portugal	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Roemenië	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Roemenië	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Slowakije	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspensia	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Slowakije	Zoetis Česká republika, s.r.o náměstí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspensia	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Slowakije	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Slovenië	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Slovenië	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspensija za injiciranje	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Spanje	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Zweden	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden	Intramusculair en/of subcutaan gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Verenigd Koninkrijk	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillinetrihydraat	150 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair en/of subcutaan gebruik

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Betamox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie en verwante namen, en generieke producten daarvan (zie bijlage I)

1. Inleiding

Amoxicilline is een breedspectrumantibioticum van de β -lactamfamilie behorende tot de aminopenicillinegroep. Deze werkzame stof vertoont tijdsafhankelijke bactericide activiteit en is werkzaam tegen grampositieve en enkele gramnegatieve micro-organismen.

Betamox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie (hierna Betamox LA genoemd) en verwante namen, en generieke producten daarvan zijn suspensies voor injectie die 150 mg amoxicilline (als amoxicillinetrihydraat) per 1 ml bevatten voor gebruik bij runderen, schapen, varkens, honden en katten. De aanbevolen dosering is 15 mg amoxicilline per kg lichaamsgewicht, zo nodig na 48 uur te herhalen.

Er is een aanvraag ingediend krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, d.w.z. een generieke aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in het kader van de gedecentraliseerde procedure (UK/V/0681/001/DC) voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden en katten, met het Verenigd Koninkrijk als referentielidstaat. Het Europese referentieproduct is Betamox LA, dat in verschillende EU-lidstaten al tientallen jaren is goedgekeurd (bijvoorbeeld in het Verenigd Koninkrijk sinds 1986).

Gezien de overeenkomst tussen de formulering van het referentiemiddel Betamox LA en die van het generieke middel Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie, werd de wachttijd voor het referentiegeneesmiddel toegepast op het generieke product. Er werden voor het generieke product geen residudepletiegegevens overgelegd. Aangezien het referentiegeneesmiddel en het generieke product kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar zijn wat betreft de werkzame stof en de hulpstoffen, werd bio-equivalentie aanvaard.

Tijdens de beoordeling verstrekten de rapporterende lidstaat een aantal samenvattingen van residudepletiegegevens waarop de wachttijden van het referentiemiddel waren gebaseerd. Binnen deze residudepletieonderzoeken kreeg echter geen van de dieren het maximale injectievolume van 20 ml per injectieplaats zoals vermeld in de productinformatie.

In het kader van de gedecentraliseerde procedure beoordeelde de rapporterende lidstaat de wachttijd van het referentiemiddel en stelde dat voor (orgaan)vlees bij alle diersoorten de toegevoegde veiligheidsfactor is verhoogd van 10% naar 30% om het lage lichaamsgewicht van de dieren te compenseren.

Het volume van 20 ml per injectieplaats leidt voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik tot een dosis op de injectieplaats die 2 tot 6 keer zo hoog is als de doses die getest werden in residudepletieonderzoeken. Verder is het middel een olieachtige formulering, wat leidt tot een trage resorptie en mogelijke retentie van residuen op injectieplaatsen. Aangezien depletie op de injectieplaats wordt beïnvloed door zowel de dosis als het injectievolume, zou een hogere dosis bovendien van invloed kunnen zijn op reacties op de injectieplaats (weefselbeschadiging) en kunnen leiden tot veranderingen in de oppervlakte-tot-massa-verhouding en een verschuiving van de depletie naar nul-orde-kinetiek. Dit leidt doorgaans tot een tragere resorptie vanaf de injectieplaats. Duitsland oordeelde dat de toevoeging van een veiligheidsfactor voor de/het beoogde hogere dosis/volume op de injectieplaats daarom niet toereikend was; en zonder beperking van het injectievolume tot volumes die

in de residudepletieonderzoeken zijn opgenomen, kan de veiligheid voor de consument niet worden gewaarborgd.

Bovendien werd opgemerkt dat er voor Betamox LA verschillen bestonden tussen de in de lidstaten vastgestelde wachttijden voor runderen, schapen en varkens. Duitsland was derhalve van oordeel dat de zaak in het belang van de diergezondheid en de bescherming van de veiligheid van de consument in de Unie moet worden verwezen naar het CVMP.

Duitsland verzocht het CVMP om alle beschikbare residudepletiegegevens voor Betamox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie en verwante namen, en generieke producten daarvan, te beoordelen en passende wachttijden voor behandelde runderen, schapen en varkens aan te bevelen. Het CVMP werd ook verzocht te beoordelen of andere risicobeperkende maatregelen mogelijk zijn voor de betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (bijvoorbeeld beperking van het injectievolume per injectieplaats).

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Er is informatie ontvangen over de samenstelling van de betrokken producten. Aangezien de formuleringen sterk overeenkomen, zullen alle formuleringen naar verwachting hetzelfde gedrag met betrekking tot de absorptie op de injectieplaats vertonen. Daarom was het CVMP van oordeel dat een gemeenschappelijke wachttijd kan worden toegepast voor alle geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft.

Residudepletiegegevens

Residudepletie in (orgaan)vlees van runderen

De dataset bevatte een project bestaande uit 3 in 1995 uitgevoerde residudepletieonderzoeken, dat uitsluitend als historisch en informatief werd beschouwd, alsook een recent onderzoek dat in 2019 werd uitgevoerd, dat in overeenstemming is met de huidige richtsnoeren en werd gebruikt voor de bepaling van wachttijden.

In dit residudepletieonderzoek dat conform goede laboratoriumpraktijken (GLP) werd uitgevoerd, werden 20 runderen van gemengd ras (10 mannetjes en 10 vrouwtjes) van 9-13 maanden en een lichaamsgewicht van 269-371 kg toegewezen aan 5 groepen van 4 dieren (2 mannetjes en 2 vrouwtjes) per groep. Betamox LA werd met een tussenpoos van 48 uur tweemaal toegediend via intramusculaire injectie in de nek- en rompspier in de aanbevolen dosis van 15 mg amoxicilline per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 1 ml product per 10 kg lichaamsgewicht). Het maximale dosisvolume was 15 ml per injectieplaats, zodat elk dier ten minste 2 injecties kreeg.

De dieren werden 6, 12, 18, 24 en 30 dagen na de laatste intramusculaire toediening geslacht. Er werden weefselmonsters (lendenspier, lever, perirenaal vet, nier en injectieplaats (kern en omliggend gebied)) verzameld en geanalyseerd met behulp van een gevalideerd vloeistofchromatografie-tandem massaspectrometrie-systeem (LCMS/MS), met een onderste bepalingsgrens (LLOQ) van 20 ng/g voor alle weefsels.

Alle monsters van niet-injectieplaatsen (lendenspier, lever, perirenaal vet en nier) die op alle slachttijden werden genomen, bevatten concentraties amoxicilline onder de LLOQ (20 ng/g). Monsters van de injectieplaats wezen op residuen boven de maximale residugrenswaarde (MRL) van 50 µg/kg op dag 6, 12, 18 en 24 na toediening; op dag 30 lagen alle waarden onder de MRL.

De injectieplaats werd beschouwd als het voor de berekening van de wachttijd bepalende weefsel met residuconcentraties boven de MRL tot dag 24 na toediening. In 2 monsters genomen op respectievelijk

dag 12 en 24 werd een significant hogere residuconcentratie aangetroffen in het monster van het omliggende gebied dan in het kernmonster. Volgens de guideline on injection site residues (EMA/CVMP/542/2003) (CVMP-richtsnoer inzake residuen op de injectieplaats)¹ dient in zo'n geval het punt niet in de statistische berekeningen te worden opgenomen en kan een alternatieve benadering worden gevolgd. Op grond van het geheel aan beschikbare gegevens concludeerde het CVMP dat de alternatieve benadering zoals beschreven in de guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) (CVMP-richtsnoer over de bepaling van wachttijden voor eetbare weefsels)² moet worden gevolgd en een veiligheidsmarge van 30% moet worden toegevoegd, wat leidt tot een wachttijd voor (orgaan)vlees van runderen van 39 dagen.

Bovendien concludeerde het CVMP dat voor intramusculaire toediening het maximale injectievolume per injectieplaats bij runderen moet worden beperkt tot 15 ml (d.w.z. het hoogste geteste volume).

Residuepletie in (orgaan)vlees van schapen

De dataset bevatte een project bestaande uit 3 in 1995 uitgevoerde residuepletieonderzoeken, dat uitsluitend als historisch en informatief werd beschouwd, alsook een recent onderzoek dat in 2019 werd uitgevoerd, dat in overeenstemming is met de huidige richtsnoeren en werd gebruikt voor de bepaling van wachttijden.

In dit GLP-conforme residuepletieonderzoek werden 30 schapen van gemengd ras (15 mannetjes en 15 vrouwtjes) van ongeveer 5 maanden oud en een lichaamsgewicht van 36,0-47,4 kg toegewezen aan 5 groepen van 6 dieren (3 mannetjes en 3 vrouwtjes) per groep. Betamox LA werd met een tussenpoos van 48 uur tweemaal toegediend via intramusculaire injectie in de nek- en rompspier in de aanbevolen dosis van 15 mg amoxicilline per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 1 ml product per 10 kg lichaamsgewicht). Het maximale dosisevolume was 4 ml per injectieplaats, zodat elk dier ten minste 2 injecties kreeg.

De dieren werden 8, 16, 24, 32 en 40 dagen na de laatste intramusculaire toediening geslacht. Er werden weefselmonsters (lendenspier, lever, perirenaal vet, nier en injectieplaats (kern en omliggend gebied)) verzameld en geanalyseerd met behulp van een gevalideerd LCMS/MS-systeem, met een LLOQ van 20 ng/g voor alle weefsels.

Alle niet-injectieplaatsmonsters (lendenspier, lever, perirenaal vet en nier) en het monster van het omliggende gebied van de injectieplaats die op alle slachttijden werden genomen, bevatten concentraties amoxicilline onder de LLOQ (20 ng/g). In injectieplaatsmonsters genomen op dag 8 en 16 na toediening werden residuen gevonden die boven de MRL lagen. Vanaf dag 24 lagen alle residuconcentraties onder de MRL.

De injectieplaats werd beschouwd als het voor de berekening van de wachttijd bepalende weefsel met residuconcentraties boven de MRL tot dag 16 na toediening. Aangezien er niet genoeg tijdstippen met gemeten residuwaarden waren, kan de statistische benadering niet worden gevolgd en zou in plaats daarvan de alternatieve benadering zoals beschreven in het bovengenoemde CVMP-richtsnoer (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) van toepassing zijn. Op grond van het geheel aan beschikbare gegevens concludeerde het CVMP dat de alternatieve benadering moet worden gevolgd en een veiligheidsmarge van 20% moet worden toegevoegd, wat leidt tot een wachttijd voor (orgaan)vlees van runderen van 29 dagen.

Bovendien concludeerde het CVMP dat voor intramusculaire toediening het maximale injectievolume per injectieplaats bij schapen moet worden beperkt tot 4 ml (d.w.z. het hoogste geteste volume).

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](#)

Residuepletie in (orgaan)vlees van varkens

De dataset bevatte een project bestaande uit 3 in 1995 uitgevoerde residuepletieonderzoeken, dat uitsluitend als historisch en informatief werd beschouwd, alsook een recent onderzoek dat in 2019 werd uitgevoerd, dat in overeenstemming is met de huidige richtsnoeren en werd gebruikt voor de bepaling van wachttijden.

In dit GLP-conforme residuepletieonderzoek werden 30 varkens van gemengd ras (15 mannetjes en 15 vrouwtjes) van ongeveer 3 maanden oud en een lichaamsgewicht van 51,8-69,2 kg toegewezen aan 5 groepen van 6 dieren (3 mannetjes en 3 vrouwtjes) per groep. Betamox LA werd met een tussenpoos van 48 uur tweemaal toegediend via intramusculaire injectie in de nek- en rompspier in de aanbevolen dosis van 15 mg amoxicilline per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 1 ml product per 10 kg lichaamsgewicht). Het maximale dosisvolume was 4 ml per injectieplaats, zodat elk dier ten minste 2 injecties kreeg.

De dieren werden 8, 16, 24, 32 en 40 dagen na de laatste intramusculaire toediening geslacht. Er werden weefselmonsters (lendenspier, lever, vet met huid, nier en injectieplaats (kern en omliggend gebied)) verzameld en geanalyseerd met behulp van een gevalideerd LCMS/MS-systeem, met een LLOQ van 20 ng/g voor alle weefsels.

Alle niet-injectieplaatsmonsters (lendenspier, lever, nier en vet met huid) bevatten op alle tijdstippen concentraties amoxicilline onder de LLOQ (20 ng/g). In injectieplaatsmonsters genomen op dag 8 en 16 na toediening werden residuen gevonden die boven de MRL lagen. Vanaf dag 24 lagen alle residuconcentraties onder de MRL.

De injectieplaats werd beschouwd als het voor de berekening van de wachttijd bepalende weefsel met residuconcentraties boven de MRL tot dag 16 na toediening. Op dag 8 hadden 3 monsters van het omliggende gebied echter hogere residuconcentraties dan het corresponderende kernmonster en op dag 24 hadden 2 monsters van het omliggende gebied een hogere residuconcentratie dan het corresponderende kernmonster. Volgens het bovengenoemde CVMP-richtsnoer inzake residuen op de injectieplaats (EMA/CVMP/542/2003) dient in zo'n geval het punt niet in de statistische berekeningen te worden opgenomen en kan een alternatieve benadering worden gevolgd. Op grond van het geheel aan beschikbare gegevens concludeerde het CVMP dat de alternatieve benadering zoals beschreven in het bovengenoemde richtsnoer (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) moet worden gevolgd en een veiligheidsmarge van 30% moet worden toegevoegd, wat leidt tot een wachttijd voor (orgaan)vlees van varkens van 42 dagen.

Bovendien concludeerde het CVMP dat voor intramusculaire toediening het maximale injectievolume per injectieplaats bij varkens moet worden beperkt tot 4 ml (d.w.z. het hoogste geteste volume).

Residuepletie in melk van runderen

Er werd een in 1993 uitgevoerd GLP/QA-conform residuepletieonderzoek overgelegd, waarin 8 Friese koeien van 3-8 jaar oud met een lichaamsgewicht variërend van 480-620 kg werden gebruikt. Betamox LA werd intramusculair met een tussenpoos van 48 uur toegediend in een dosering van 15 mg amoxicilline per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 1 ml product per 10 kg lichaamsgewicht). Het maximale dosisvolume per injectieplaats was 20 ml en per dier werden 3-4 injectieplaatsen gebruikt. Ze werden tweemaal daags met een tussenpoos van 10-14 uur gemolken. Er werden gedurende vijf dagen melkmonsters uit de totale melkproductie van elk dier genomen en deze werden geanalyseerd met behulp van een microbiologische test met een LOQ van 0,003 µg/ml.

De residuconcentraties lagen vanaf het tijdstip van 72 uur onder de LOQ. Op basis van de tijd tot veilige concentratie (TTSC-methode) zoals beschreven in de note for guidance on determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/1998) (CVMP-richtsnoer voor de bepaling van

wachttijden voor melk)³ werd een wachttijd van negen melkbeurten, d.w.z. 108 uur (4,5 dagen) voor melk van behandelde runderen voorgesteld.

Dit melkresiduepletieonderzoek werd niet uitgevoerd overeenkomstig het bovengenoemde CVMP-richtsnoer (EMA/CVMP/473/1998). Er werden slechts acht dieren gebruikt en de LOQ van 3 µg/kg ligt dicht bij de MRL-waarde van 4 µg/kg. Bij de toegepaste TTSC-benadering wordt echter rekening gehouden met de onzekerheid vanwege de kleine steekproefomvang, aangezien deze gebaseerd is op tolerantielimieten (een kleinere steekproefomvang resulteert in grotere tolerantielimieten). Verder wordt in de TTSC-benadering alleen uitgegaan van het gegeven dat de waarnemingen boven of onder de MRL liggen, maar wordt de exacte waarde van een waarneming niet gebruikt. Daarom wordt het feit dat de LOQ dicht bij de MRL ligt, voor deze benadering niet van cruciaal belang geacht. Derhalve werd een wachttijd van 108 uur (4,5 dagen) voor rundermelk aanvaardbaar geacht.

Residuepletie in schapenmelk

Er werden geen residugegevens voor schapenmelk overgelegd en er werd voorgesteld om een opmerking in de productinformatie op te nemen om het gebruik bij schapen die melk voor menselijke consumptie produceren, uit te sluiten.

De 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) (CVMP-richtsnoer over gegevensvereisten bij onschadelijkheids- en residuproeven voor geneesmiddelen bestemd voor minder frequente indicaties of voor gebruik in minder gangbare diersoorten (MUMS)/een beperkte markt)⁴ voorziet in de extrapolatie van de wachttijd voor melk van gangbare diersoorten naar minder gangbare diersoorten, d.w.z. in dit geval van rundermelk naar schapenmelk. Naast het ontbreken van productspecifieke residuepletiegegevens voor schapenmelk voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft, zijn er in het Summary Report over MRL's van het CVMP voor amoxicilline⁵ echter geen farmacokinetische gegevens of residuepletiegegevens beschikbaar om de farmacokinetiek of residuen tussen soorten te kunnen vergelijken. Daarom concludeerde het CVMP dat het niet mogelijk was een veilige wachttijd voor schapenmelk vast te stellen voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft.

3. Beoordeling van voordelen en risico's

Inleiding

Het CVMP werd verzocht om alle beschikbare gegevens over de residuepletie voor Betamox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie en verwante namen, en generieke producten daarvan, te beoordelen en passende wachttijden (melk en (orgaan)vlees) voor behandelde runderen, schapen en varkens aan te bevelen.

Beoordeling van de voordelen

Hoewel de werkzaamheid van de betrokken producten bij runderen, schapen en varkens in het kader van deze verwijzing niet specifiek is beoordeeld, worden de producten die hier worden beoordeeld werkzaam geacht.

Risicobeoordeling

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](#)

In deze verwijzingsprocedure zijn de kwaliteit, de doeldiergeveiligheid, de veiligheid voor de gebruiker en het milieurisico voor de betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik niet beoordeeld. Bovendien werd de bio-equivalentie voor generieke producten niet beoordeeld, aangezien dit was gedaan binnen de respectieve procedures voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen.

Er is een risico vastgesteld met betrekking tot de duur van de goedgekeurde wachttijden voor runderen, schapen en varkens, die voor sommige producten mogelijk niet toereikend zijn om residuen van amoxicilline in eetbare weefsels en melk te laten dalen tot onder de respectieve MRL's, wat een risico met zich meebrengt voor de consument.

Risicobeheer of risicobeperkende maatregelen

Op basis van de beschikbare gegevens zijn herziene wachttijden vastgesteld voor Betamox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie en verwante namen, en generieke producten daarvan na intramusculair gebruik:

Runderen

(Orgaan)vlees: 39 dagen

Melk: 108 uur (4,5 dagen)

Varkens

(Orgaan)vlees: 42 dagen

Schapen

(Orgaan)vlees: 29 dagen

Melk: Niet goedgekeurd voor gebruik bij schapen die melk voor menselijke consumptie produceren

Er werden geen gegevens overgelegd ter ondersteuning van een veilige wachttijd na subcutane of andere toedieningswegen. Daarom moet in de productinformatie duidelijk worden vermeld dat voor voedselproducerende diersoorten uitsluitend intramusculair gebruik is goedgekeurd.

Bovendien moet het maximale injectievolume per injectieplaats worden beperkt tot 15 ml voor runderen en 4 ml voor schapen en varkens.

Deze maatregelen werden toereikend geacht om de veiligheid voor de consument te garanderen.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Na de redenen voor deze verwijzing en de beschikbare gegevens te hebben overwogen, concludeerde het CVMP dat de wachttijden voor runderen, schapen en varkens dienen te worden gewijzigd zoals aanbevolen en dat het maximale injectievolume moet worden beperkt om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

De algehele baten-risicoverhouding voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik Betamox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie en verwante namen, en generieke producten daarvan, blijft positief, mits de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie worden opgenomen.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende hetgeen volgt:

- op grond van de beschikbare residuepletiegegevens was het CVMP van oordeel dat de wachttijden voor melk en (orgaan)vlees afkomstig van behandelde runderen, schapen en varkens dienen te worden gewijzigd om de veiligheid voor de consument te waarborgen;
- op grond van de beschikbare residuepletiegegevens was het CVMP van oordeel dat een beperking van de injectievolumes noodzakelijk is;
- het CVMP oordeelde dat de algehele baten-risicoverhouding voor de aan deze procedure onderworpen producten nog steeds positief is, op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Betamox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie en verwante namen, en generieke producten daarvan (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

Bijlage III

Wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Als runderen, schapen en/of varkens al zijn goedgekeurd als doeldiersoort(en), dient de onderstaande tekst met betrekking tot de betreffende soort te worden gebruikt:

Samenvatting van de productkenmerken

4.9 Dosering en toedieningsweg

...

Runderen, schapen en varkens - uitsluitend via intramusculaire injectie.

...

Het dosisvolume is gelijk aan 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht. Als het dosisvolume bij runderen groter is dan 15 ml en bij schapen en varkens groter is dan 4 ml, moet het over twee of meer injectieplaatsen worden verdeeld.

...

4.11 Wachtijd(en)

Runderen:

(Orgaan)vlees: 39 dagen

Melk: 108 uur (4,5 dagen)

Varkens:

(Orgaan)vlees: 42 dagen

Schapen:

(Orgaan)vlees: 29 dagen

Melk: Niet goedgekeurd voor gebruik bij schapen die melk voor menselijke consumptie produceren.

Etikettering

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

...

Runderen, schapen en varkens – uitsluitend via intramusculaire injectie.

...

Het dosisvolume is gelijk aan 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht. Als het dosisvolume bij runderen groter is dan 15 ml en bij schapen en varkens groter is dan 4 ml, moet het over twee of meer injectieplaatsen worden verdeeld.

...

8. WACHTTIJD(EN)

Runderen:

(Orgaan)vlees: 39 dagen

Melk: 108 uur (4,5 dagen)

Varkens:

(Orgaan)vlees: 42 dagen

Schapen:

(Orgaan)vlees: 29 dagen

Melk: Niet goedgekeurd voor gebruik bij schapen die melk voor menselijke consumptie produceren.

Bijsluiter

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK

...

Runderen, schapen en varkens - uitsluitend via intramusculaire injectie.

...

Het dosisvolume is gelijk aan 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht. Als het dosisvolume bij runderen groter is dan 15 ml en bij schapen en varkens groter is dan 4 ml, moet het over twee of meer injectieplaatsen worden verdeeld.

...

10. WACHTTIJD(EN)

Runderen:

(Orgaan)vlees: 39 dagen

Melk: 108 uur (4,5 dagen)

Varkens:

(Orgaan)vlees: 42 dagen

Schapen:

(Orgaan)vlees: 29 dagen

Melk: Niet goedgekeurd voor gebruik bij schapen die melk voor menselijke consumptie produceren.