

Vedlegg I

Liste over navn, legemiddelform, veterinærpreparatenes styrke, dyrearter, tilførselsvei, innehavere av markedsføringstillatelsen i medlemsstatene

EU/EØS-stat	Innehaver av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Østerrike	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting-Injektionssuspension für Tiere	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Østerrike	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Belgia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Bulgaria	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Bulgaria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan

EU/EØS-stat	Innehaver av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Kroatia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoksicillintrihidrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Kroatia	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	Amoksicillintrihidrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Kypros	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoksicillintrihidrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Kypros	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoksicillintrihidrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Tsjekkia	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoksicillintrihidrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan

EU/EØS-stat	Innehaver av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Danmark	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Danmark	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Estland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Finland	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Finland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant

EU/EØS-stat	Innehaver av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Frankrike	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Tyskland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Hellas	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Hellas	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Ungarn	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció A.U.V.	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin og hund	Intramuskulært og/eller subkutant

EU/EØS-stat	Innehaver av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Ungarn	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Ungarn	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau og svin	Intramuskulært og/eller subkutan
Irland	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Irland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
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	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan

EU/EØS-stat	Innehaver av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Italia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Latvia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
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	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Litauen	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, kiaulėms, avims, šunims ir katėms	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan

EU/EØS-stat	Innehaver av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Litauen	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Norge	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Nederland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Polen	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiskowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Polen	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Polen	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant

EU/EØS-stat	Innehaver av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Portugal	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Portugal	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Romania	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan
Romania	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan

EU/EØS-stat	Innehaver av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Slovakia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenszia	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Slovakia	Zoetis Česká republika, s.r.o námostí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenszia	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Slovakia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Slovenia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Slovenia	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenszija za injiciranje	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant

EU/EØS-stat	Innehaver av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Spania	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin og hund	Intramuskulært og/eller subkutant
Sverige	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant
Storbritannia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin og hund	Intramuskulært og/eller subkutant
Storbritannia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutant

EU/EØS-stat	Innehaver av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Storbritannia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicillintrihydrat	150 mg/ml	Injeksjonsvæske, suspensjon	Storfe, sau, svin, hund og katt	Intramuskulært og/eller subkutan

Vedlegg II

Vitenskapelige konklusjoner og begrunnelse for endring av preparatomtale

Generell oppsummering av den vitenskapelige vurderingen av Betamox LA 150 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon og tilknyttede navn samt generiske legemidler (se vedlegg I)

1. Innledning

Amoksisillin er et bredspektret antibiotikum i β -laktam-klassen som tilhører aminopenicillin-gruppen. Dette virkestoffet har en tidsavhengig bakteriedrepende virkning og virker mot grampositive og en del gramnegative mikroorganismer.

Betamox LA 150 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon (heretter kalt Betamox LA) og tilknyttede navn samt generiske legemidler, er injeksjonsvæsker, suspensjon som inneholder 150 mg amoksisillin (som amoksisillintrihydrat) per 1 ml for bruk på storfe, sau, svin, hund og katt. Anbefalt dosering er 15 mg amoksisillin per kg kroppsvekt, som om nødvendig gjentas etter 48 timer.

Det er inngitt en søknad i henhold til artikkel 13 nr. 1 i direktiv 2001/82/EF, dvs. en generisk søknad, om markedsføringstillatelse etter den desentraliserte prosedyre (UK/V/0681/001/DC) for veterinærpreparatet Trymox LA 150 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon for storfe, sau, svin, hund og katt, med Storbritannia som referansestat. Det europeiske referansepreparatet er Betamox LA, som har vært godkjent i flere EU-stater i flere tiår (f.eks. i Storbritannia siden 1986).

På grunnlag av likheten i sammensetningen mellom referansepreparatet Betamox LA og det generiske legemidlet Trymox LA 150 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon, ble tilbakeholdelsestiden for referansepreparatet anvendt på det generiske legemidlet. Det ble ikke lagt fram data over nedbrytingen av restmengder for det generiske legemidlet. I betraktning av at referansepreparatet og det generiske legemidlet kvalitativt og kvantitativt er like med hensyn til virkestoff og hjelpestoffer, ble de godkjent som bioekvivalente.

I løpet av vurderingen la referansestaten fram en del sammendrag av data over nedbrytingen av restmengder som tilbakeholdelsestiden for referansepreparatet ble basert på. I disse studiene av nedbrytingen av restmengder ble imidlertid ingen av dyrene gitt det maksimale injeksjonsvolumet på 20 ml per injeksjonssted som angitt i preparatinformasjonen.

Under den desentraliserte prosedyren gikk referansestaten gjennom tilbakeholdelsestiden for referansepreparatet og oppga at sikkerhetsfaktoren som blir lagt til for kjøtt og slakteavfall for alle arter var blitt økt fra 10 prosent til 30 prosent for å kompensere for dyrenes lave kroppsvekt.

Et volum på 20 ml per injeksjonssted gir en dose på injeksjonsstedet som er 2 til 6 ganger høyere for veterinærpreparater enn dosene testet i studier av nedbrytingen av restmengder. Videre har preparatet en oljeaktig konsistens som gir langsom resorpsjon og mulig tilbakeholdelse av restmengder på injeksjonsstedet. Ettersom nedbrytingen på injeksjonsstedet påvirkes både av dose og av injeksjonsvolum, kan en høyere dose også påvirke reaksjonene på injeksjonsstedet (vevsskade) og medføre endringer i overflate til masse-forhold og en endring i nedbrytingen til nullordens kinetikk. Dette fører typisk til tregere resorpsjon fra injeksjonsstedet. Tyskland anså derfor at den sikkerhetsmarginen som var lagt til for å ta hensyn til en tiltenkt høyere dose/volum på injeksjonsstedet, ikke var tilstrekkelig, og dersom injeksjonsvolumet ikke begrenses til volumer som har vært gjenstand for studier av nedbrytingen av restmengder, er det ikke mulig å garantere forbrukernes sikkerhet.

For Betamox LA har man dessuten sett at det har vært forskjeller mellom medlemsstatene i foreskrevet tilbakeholdelsestid for storfe, sau og svin. Derfor anså Tyskland at det av hensyn til

dyrehelsen og forbrukersikkerheten i Unionen er nødvendig å forelegge saken for Komiteen for veterinærpreparater (CVMP).

Tyskland anmodet CVMP om å gå gjennom alle tilgjengelige data om nedbrytingen av restmengder av Betamox LA 150 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon og tilknyttede navn samt generiske legemidler, og komme med en anbefaling om passende tilbakeholdelsestider for behandlet storfe, sau og svin. CVMP ble også bedt om å vurdere hvilke andre risikohåndteringstiltak som er mulig for de aktuelle veterinærpreparatene (f.eks. begrense injeksjonsvolum per injeksjonssted).

2. Drøfting av tilgjengelige data

Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Det ble mottatt opplysninger om sammensetningen av de aktuelle preparatene. Ettersom preparatene er svært like, forventes det at alle preparatene oppfører seg på samme måte med hensyn til opptak på injeksjonsstedet. Følgelig anså CVMP at en felles tilbakeholdelsestid kunne anvendes på de veterinærpreparatene som denne foreleggelsesprosedyren gjelder.

Data over nedbrytingen av restmengder

Nedbryting av restmengder i kjøtt og slakteavfall av storfe

Datasettet omfattet et prosjekt bestående av tre studier av nedbrytingen av restmengder som ble gjennomført i 1995, som kun ble betraktet som historisk informasjon, samt en ny studie gjennomført i 2019 som var i samsvar med gjeldende retningslinjer og ble brukt til å bestemme tilbakeholdelsestid.

I denne studien av nedbrytingen av restmengder, som ble gjennomført i samsvar med god laboratoriepraksis (GLP), ble 20 storfe av blandingsrase (10 hanndyr og 10 hunndyr) med en alder på 9–13 måneder og en kroppsvekt på 269–371 kg, fordelt på fem grupper à fire dyr (to hanndyr og to hunndyr). Betamox LA ble gitt som en intramuskulær injeksjon i nakke og bakpart med den anbefalte dosen på 15 mg amoksisillin per kilo kroppsvekt (dvs. 1 ml preparat per 10 kg kroppsvekt) to ganger med 48 timers intervall. Høyeste dose var 15 ml per injeksjonssted, slik at hvert dyr fikk minst to injeksjoner.

Dyrene ble slaktet henholdsvis 6, 12, 18, 24 og 30 dager etter den siste intramuskulære tilførselen. Vevsprøver (lang ryggmuskel, lever, perirenalt fett, nyre og injeksjonssted (selve injeksjonsstedet og omkringliggende vev)) ble samlet inn og analysert med validert væskechromatografi og tandem massespektrometri (LCMS/MS), med en nedre grense for mengdebestemmelse (LLOQ) på 20 ng/g for alle vevstyper.

Alle vevsprøver utenom prøvene fra injeksjonsstedet (lang ryggmuskel, lever, perirenalt fett og nyre) som ble høstet ved hvert slaktetidspunkt, inneholdt konsentrasjoner av amoksisillin under LLOQ (20 ng/g). Vevsprøvene fra injeksjonsstedene viste restmengder over grenseverdien for restmengder (MRL) på 50 µg/kg på dag 6, 12, 18 og 24 etter tilførsel; dag 30 var alle nivåer under MRL.

Injeksjonsstedet ble ansett som bestemmende for beregningen av tilbakeholdelsestid, med restmengdekonsentrasjoner over MRL til dag 24 etter tilførsel. På dag 12 og 24 viste én prøve en vesentlig høyere restmengdekonsentrasjon i det omkringliggende vevet enn i prøven fra selve injeksjonsstedet. Ifølge CVMPs retningslinjer for restmengder på injeksjonsstedet (EMA/CVMP/542/2003)¹, skal dette punktet i så tilfelle ikke tas med i de statistiske beregningene; da kan en alternativ metode brukes. Ut fra de samlede dataene som er tilgjengelig, konkluderte CVMP med at den alternative metoden beskrevet i CVMPs retningslinjer for bestemmelse av

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

tilbakeholdelsestider for spiselig vev (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² burde benyttes, med tillegg av en sikkerhetsmargin på 30 prosent, slik at tilbakeholdelsestiden for kjøtt og slakteavfall av storfe blir på 39 dager.

Når det gjelder intramuskulær tilførsel, konkluderte CVMP dessuten med at maksimalt injeksjonsvolum per injeksjonssted hos storfe burde begrenses til 15 ml (dvs. største volum testet).

Nedbryting av restmengder i kjøtt og slakteavfall av sau

Datasettet omfattet et prosjekt bestående av tre studier av nedbrytingen av restmengder som ble gjennomført i 1995, som kun ble betraktet som historisk informasjon, samt en ny studie gjennomført i 2019 som var i samsvar med gjeldende retningslinjer og ble brukt til å bestemme tilbakeholdelsestid.

I denne studien av nedbrytingen av restmengder, som ble gjennomført i samsvar med GLP, ble 30 sauer av blandingsrase (15 hanndyr og 15 hunndyr) med en alder på ca. 5 måneder og en kroppsvekt på 36,0–47,4 kg, fordelt på fem grupper à seks dyr (tre hanndyr og tre hunndyr). Betamox LA ble gitt som en intramuskulær injeksjon i nakke og bakpart med den anbefalte dosen på 15 mg amoksisillin per kilo kroppsvekt (dvs. 1 ml preparat per 10 kg kroppsvekt) to ganger med 48 timers intervall. Høyeste dose var 4 ml per injeksjonssted, slik at hvert dyr fikk minst to injeksjoner.

Dyrene ble slaktet henholdsvis 8, 16, 24, 32 og 40 dager etter den siste intramuskulære tilførselen. Vevsprøver (lang ryggmuskel, lever, perirenalt fett, nyre og injeksjonssted (selve injeksjonsstedet og omkringliggende vev)) ble samlet inn og analysert med et validert LCMS/MS-system, med en LLOQ på 20 ng/g for alle vevstyper.

Alle vevsprøver utenom prøvene fra injeksjonsstedet (lang ryggmuskel, lever, perirenalt fett og nyre) og prøven av det omkringliggende vevet rundt injeksjonsstedet som ble høstet ved hvert slaktetidspunkt, inneholdt konsentrasjoner av amoksisillin under LLOQ (20 ng/g). Vevsprøvene fra injeksjonsstedene viste restmengder over MRL på dag 8 og 16 etter tilførsel. Fra og med dag 24 lå alle restmengdekonsentrasjoner under MRL.

Injeksjonsstedet ble ansett som bestemmende for beregningen av tilbakeholdelsestid, med restmengdekonsentrasjoner over MRL til dag 16 etter tilførsel. Ettersom det ikke forelå tilstrekkelig mange tidspunkter med målt restmengdeverdi, kan den statistiske metoden ikke brukes; i stedet bør den alternative metoden beskrevet i ovennevnte retningslinje fra CVMP (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) brukes. Ut fra de samlede dataene som var tilgjengelig, konkluderte CVMP med at den alternative metoden burde benyttes, med tillegg av en sikkerhetsmargin på 20 prosent, slik at tilbakeholdelsestiden for kjøtt og slakteavfall av sau blir på 29 dager.

Når det gjelder intramuskulær tilførsel, konkluderte CVMP dessuten med at maksimalt injeksjonsvolum per injeksjonssted hos sau burde begrenses til 4 ml (dvs. største volum testet).

Nedbryting av restmengder i kjøtt og slakteavfall av svin

Datasettet omfattet et prosjekt bestående av tre studier av nedbrytingen av restmengder som ble gjennomført i 1995, som kun ble betraktet som historisk informasjon, samt en ny studie gjennomført i 2019 som var i samsvar med gjeldende retningslinjer og ble brukt til å bestemme tilbakeholdelsestid.

I denne studien av nedbrytingen av restmengder, som ble gjennomført i samsvar med GLP, ble 30 svin av blandingsrase (15 hanndyr og 15 hunndyr) med en alder på ca. 3 måneder og en kroppsvekt på 51,8–69,2 kg, fordelt på fem grupper à seks dyr (tre hanndyr og tre hunndyr). Betamox LA ble gitt som en intramuskulær injeksjon i nakke og bakpart med den anbefalte dosen på 15 mg amoksisillin

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

per kilo kroppsvekt (dvs. 1 ml preparat per 10 kg kroppsvekt) to ganger med 48 timers intervall. Høyeste dose var 4 ml per injeksjonssted, slik at hvert dyr fikk minst to injeksjoner.

Dyrene ble slaktet henholdsvis 8, 16, 24, 32 og 40 dager etter den siste intramuskulære tilførselen. Vevsprøver (lang ryggmuskel, lever, fett med hud, nyre og injeksjonssted (selv injeksjonsstedet og omkringliggende vev)) ble samlet inn og analysert med et validert LCMS/MS-system, med en LLOQ på 20 ng/g for alle vevstyper.

Alle vevsprøver utenom prøvene fra injeksjonsstedet (lang ryggmuskel, lever, nyre og fett med hud) inneholdt konsentrasjoner av amoksisillin under LLOQ (20 ng/g) på alle tidspunkter. Vevsprøvene fra injeksjonsstedene viste restmengder over MRL på dag 8 og 16 etter tilførsel. Fra og med dag 24 lå alle restmengdekonsentrasjoner under MRL.

Injeksjonsstedet ble ansett som bestemmende for beregningen av tilbakeholdelsestid, med restmengdekonsentrasjoner over MRL til dag 16 etter tilførsel. På dag 8 inneholdt imidlertid tre prøver fra området rundt injeksjonsstedet høyere restmengdekonsentrasjoner enn den tilsvarende prøven fra injeksjonsstedet, og på dag 24 inneholdt to prøver fra området rundt injeksjonsstedet høyere restmengdekonsentrasjoner enn den tilsvarende prøven fra injeksjonsstedet. Ifølge den ovennevnte retningslinjen fra CVMP for restmengder på injeksjonsstedet (EMA/CVMP/542/2003) skal dette punktet i så tilfelle ikke tas med i de statistiske beregningene; da kan en alternativ metode brukes. Ut fra de samlede dataene som var tilgjengelig, konkluderte CVMP med at den alternative metoden beskrevet i ovennevnte retningslinje fra CVMP (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) burde benyttes, med tillegg av en sikkerhetsmargin på 30 prosent, slik at tilbakeholdelsestiden for kjøtt og slakteavfall av svin blir på 42 dager.

Når det gjelder intramuskulær tilførsel, konkluderte CVMP dessuten med at maksimalt injeksjonsvolum per injeksjonssted hos svin burde begrenses til 4 ml (dvs. største volum testet).

Nedbryting av restmengder i kumelk

En studie av nedbrytingen av restmengder som ble gjennomført i samsvar med GLP og oppfylte kravene til kvalitetssikring, gjennomført i 1993, ble lagt fram, der åtte kyr av rasen frisisk fe i alderen 3–8 år og med en kroppsvekt på 480–620 kg ble brukt. Betamox LA ble gitt intramuskulært med en dosering på 15 mg amoksisillin per kg kroppsvekt (dvs. 1 ml preparat per 10 kg kroppsvekt) to ganger med 48 timers intervall. Høyeste dose per injeksjonssted var 20 ml, og 3–4 injeksjonssteder ble brukt per dyr. De ble melket to ganger om dagen med 10–14 timers intervall. Det ble tatt prøver av melken fra den samlede melkeproduksjonen for hvert dyr i 5 dager, og det ble gjennomført mikrobiologisk analyse av prøvene, med en LOQ på 0,003 µg/ml.

Restmengdekonsentrasjonene var under LOQ fra og med 72-timerspunktet. Basert på tid til sikker konsentrasjon (TTSC) som beskrevet i CVMPs merknad til retningslinje for bestemmelse av tilbakeholdelsestider for melk (EMA/CVMP/473/1998)³, ble det foreslått en tilbakeholdelsestid på 9 melkinger, dvs. 108 timer (4,5 dager) for melk fra behandlet storfe.

Denne studien av nedbrytingen av restmengder i melk var ikke gjennomført i samsvar med ovennevnte retningslinje fra CVMP (EMA/CVMP/473/1998). Bare 8 dyr ble brukt, og LOQ på 3 µg/kg er nær MRL-verdien på 4 µg/kg. Imidlertid tar TTSC-metoden som ble brukt, hensyn til usikkerheten knyttet til det lille utvalget siden den baserer seg på toleransegrenser (jo mindre utvalgsstørrelse desto høyere toleransegrenser). Videre baserer TTSC-metoden seg bare på informasjon om hvorvidt observasjonene ligger over eller under MRL, uten å benytte den nøyaktige verdien av en observasjon. Følgelig anses ikke det at LOQ ligger så nært opptil MRL at det er kritisk for denne metoden. Derfor ble en tilbakeholdelsestid på 108 timer (4,5 dager) for kumelk ansett som akseptabelt.

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

Nedbryting av restmengder i sauemelk

Det ble ikke framlagt noen data over restmengder i sauemelk, og det ble foreslått å ta med en erklæring i preparatinformasjonen om å utelukke bruk hos sauer som produserer melk beregnet på konsum.

CVMPs retningslinje om krav til sikkerhets- og restmengdedata for veterinærpreparater beregnet på mindre vanlig bruk eller hos mindre utbredte arter (MUMS) / begrenset marked (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)⁴ inneholder en bestemmelse om at tilbakeholdelsestidene for melk skal ekstrapoleres fra mer utbredte arter til mindre utbredte arter, altså i dette tilfellet fra kumelk til sauemelk. I tillegg til mangelen på preparatspesifikke data over nedbrytingen av restmengder av de veterinærpreparatene denne foreleggelsesprosedyren gjelder i sauemelk, foreligger det imidlertid heller ingen farmakokinetiske data eller data over nedbrytingen av restmengder tilgjengelig i CVMPs sammendragsrapport om grenseverdier for restmengder av amoksisillin⁵ for å kunne sammenligne farmakokinetikk eller restmengder mellom arter. CVMP konkluderte derfor med at det ikke var mulig å fastsette en sikker tilbakeholdelsestid for sauemelk for de veterinærpreparatene denne foreleggelsesprosedyren gjelder.

3. Nytte- og risikovurdering

Innledning

CVMP ble anmodet om å gå gjennom alle tilgjengelige data over nedbrytingen av restmengder for Betamox LA 150 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon og tilknyttede navn samt generiske legemidler, og komme med en anbefaling om passende tilbakeholdelsestider (melk, kjøtt og slakteavfall) for behandlet storfe, sau og svin.

Nyttevurdering

Virkningen av de berørte preparatene på storfe, sau og svin er ikke spesifikt vurdert som en del av denne foreleggelsen, men preparatene som vurderes, anses å være effektive.

Risikovurdering

Kvalitet, sikkerhet for måldyret, brukersikkerhet og miljørisikoen for de berørte veterinærpreparatene er ikke blitt vurdert i denne foreleggelsen. For generiske legemidler ble bioekvivalens dessuten ikke evaluert, ettersom dette allerede var gjort innenfor de respektive prosedyrene for markedsføringstillatelse.

Det er identifisert en risiko vedrørende lengden på de godkjente tilbakeholdelsestidene for storfe, sau og svin, som for noen preparater kan være for korte til at restmengdene av amoksisillin faller under de godkjente MRL-ene i spiselig vev og melk, slik at de dermed kan utgjøre en risiko for forbrukerne.

Tiltak for risikohåndtering eller -reduksjon

Ut fra tilgjengelige data har reviderte tilbakeholdelsestider for Betamox LA 150 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon, preparatets tilknyttede navn samt generiske legemidler, blitt fastsatt på grunnlag av intramuskulær bruk:

Storfe

Kjøtt og slakteavfall: 39 dager

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](#)

Melk: 108 timer (4,5 dager)

Svin

Kjøtt og slakteavfall: 42 dager

Sau

Kjøtt og slakteavfall: 29 dager

Melk: Ikke godkjent for bruk hos sauer som produserer melk beregnet på konsum

Det er ikke framlagt data som underbygger en sikker tilbakeholdelsestid etter subkutan eller noen annen tilførselsvei. Følgelig bør det klart angis i preparatinformasjonen at preparatet bare er godkjent for intramuskulær bruk hos matproduserende arter.

Dessuten bør maksimalt injeksjonsvolum per injeksjonssted begrenses til 15 ml for storfe og 4 ml for sau og svin.

Disse tiltakene ble ansett som tilstrekkelige for å ivareta forbrukernes sikkerhet.

Evaluerings og konklusjoner om nytte/risiko-forholdet

Etter en vurdering av begrunnelsen for foreleggelsen og av tilgjengelige data har CVMP konkludert med at tilbakeholdelsestidene for storfe, sau og svin bør endres i samsvar med anbefalingen, og at maksimalt injeksjonsvolum bør begrenses for å ivareta sikkerheten for forbrukerne.

Nytte-risiko-forholdet samlet sett for veterinærpreparatene Betamox LA 150 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon, preparatets tilknyttede navn samt generiske legemidler, er fortsatt positivt med forbehold om de anbefalte endringene i preparatinformasjonen.

Begrunnelse for endring av preparatomtale, merking og pakningsvedlegg

Ettersom

- CVMP på grunnlag av tilgjengelige data over nedbrytingen av restmengder har kommet til at tilbakeholdelsestidene for melk, kjøtt og slakteavfall fra behandlet storfe, sau og svin bør endres for å ivareta forbrukernes sikkerhet,
- CVMP på grunnlag av tilgjengelige data over nedbrytingen av restmengder har ansett at det er nødvendig å fastsette en grense for injeksjonsvolum,
- CVMP har kommet til at nytte-risiko-forholdet samlet sett for preparatene omfattet av denne prosedyren fortsatt er positivt, forutsatt at det gjøres endringer i preparatinformasjonen,

har CVMP anbefalt endring av markedsføringstillatelsene for Betamox LA 150 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon og tilknyttede navn samt generiske legemidler som nevnt i vedlegg I, som preparatomtale, merking og pakningsvedlegg er fastsatt for i vedlegg III.

Vedlegg III

Endringer i de relevante avsnittene i preparatomtale, merking og pakningsvedlegg

I tilfeller der storfe, sau og/eller svin allerede har blitt godkjent som målarter, bør nedenstående ordlyd for de aktuelle artene brukes:

Preparatomtale

4.9 Dosering og tilførselsvei

...

Storfe, sau og svin – kun intramuskulær injeksjon.

...

Dosen tilsvarende 1 ml per 10 kg kroppsvekt. Hvis dosen blir større enn 15 ml hos storfe og 4 ml hos sau og svin, bør den deles opp og injiseres på to eller flere steder.

...

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Storfe:

Kjøtt og slakteavfall: 39 dager

Melk: 108 timer (4,5 dager)

Svin:

Kjøtt og slakteavfall: 42 dager

Sau:

Kjøtt og slakteavfall: 29 dager

Melk: Ikke godkjent for bruk hos sauer som produserer melk beregnet på konsum.

Merking

7. TILFØRSELSMÅTE OG -VEI(ER)

...

Storfe, sau og svin – kun intramuskulær injeksjon.

[...]

Dosen tilsvarende 1 ml per 10 kg kroppsvekt. Hvis dosen blir større enn 15 ml hos storfe og 4 ml hos sau og svin, bør den deles opp og injiseres på to eller flere steder.

...

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Storfe:

Kjøtt og slakteavfall: 39 dager

Melk: 108 timer (4,5 dager)

Svin:

Kjøtt og slakteavfall: 42 dager

Sau:

Kjøtt og slakteavfall: 29 dager

Melk: Ikke godkjent for bruk hos sauer som produserer melk beregnet på konsum.

Pakningsvedlegg

8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG -MÅTE

...

Storfe, sau og svin – kun intramuskulær injeksjon.

...

Dosen tilsvare 1 ml per 10 kg kroppsvekt. Hvis dosen blir større enn 15 ml hos storfe og 4 ml hos sau og svin, bør den deles opp og injiseres på to eller flere steder.

...

10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Storfe:

Kjøtt og slakteavfall: 39 dager

Melk: 108 timer (4,5 dager)

Svin:

Kjøtt og slakteavfall: 42 dager

Sau:

Kjøtt og slakteavfall: 29 dager

Melk: Ikke godkjent for bruk hos sauer som produserer melk beregnet på konsum.