

Bilaga I

Förteckning över de veterinärmedicinska läkemedlens namn, läkemedelsformer, styrkor, djurslag, administreringsvägar och innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Österrike	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting- injektionssuspension für Tiere	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Österrike	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Belgien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Bulgarien	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Bulgarien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Kroatien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoxicillintrihidrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Kroatien	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	Amoxicillintrihidrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Cypern	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoxicillintrihidrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Cypern	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoxicillintrihidrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Tjeckien	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoxicillintrihidrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Danmark	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Danmark	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Estland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Finland	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Finland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Frankrike	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Tyskland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Grekland	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Grekland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Ungern	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.	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar	Intramuskulär och/eller subkutan användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Ungern	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Ungern	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Irland	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Irland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Italien	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini, cani e gatti	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Italien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Lettland	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Lettland	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Litauen	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml, injektinē suspensija galvijams, kiaulēms, avims, šūnims ir katēms	Amoxicillintrihidrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Litauen	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillintrihidrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Norge	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoxicillintrihidrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Nederländerna	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoxicillintrihidrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Polen	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kizskowska 9 Gnieszno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoxicillintrihidrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Polen	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Polen	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Portugal	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Portugal	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Rumänien	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Rumänien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Slovakien	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspensia	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Slovakien	Zoetis Česká republika, s.r.o náměstí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspensia	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Slovakien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Slovenien	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Slovenien	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Spanien	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Sverige	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Förenade kungariket	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Förenade kungariket	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning
Förenade kungariket	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillintrihydrat	150 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin, hundar, katter	Intramuskulär och/eller subkutan användning

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Betamox LA 150 mg/ml injektionsvätska, suspension och associerade namn samt generiska produkter av dessa (se bilaga I)

1. Inledning

Amoxicillin är ett bredspektrumantibiotikum som tillhör gruppen β -laktamer som ingår i aminopenicillingruppen. Denna aktiva substans har en tidsberoende baktericid effekt mot grampositiva och vissa gramnegativa mikroorganismer.

Betamox LA 150 mg/ml injektionsvätska, suspension (nedan kallad Betamox LA) och associerade namn samt generiska produkter av dessa är en injektionsvätska, suspension som innehåller 150 mg amoxicillin (som amoxicillintrihydrat) per 1 ml för användning till nötkreatur, får, svin, hundar och katter. Rekommenderad dosering är 15 mg amoxicillin per kg kroppsvikt, vilket ska upprepas efter 48 timmar om så behövs.

En ansökan lämnades in enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG, dvs. en generisk ansökan om godkännande för försäljning inom ramen för det decentraliserade förfarandet (UK/V/0681/001/DC) för det veterinärmedicinska läkemedlet Trymox LA 150 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur, får, svin, hundar och katter, med Förenade kungariket som referensmedlemsstat. Det europeiska referensläkemedlet Betamox LA har varit godkänt i flera medlemsstater i EU i årtionden (t.ex. i Förenade kungariket sedan 1986).

Eftersom referensläkemedlet Betamox LA hade en liknande sammansättning som det generiska läkemedlet Trymox LA 150 mg/ml injektionsvätska, suspension, tillämpades referensläkemedlets karenstid på det generiska läkemedlet. Inga data om reduktion av rests substanser tillhandahölls för det generiska läkemedlet. Referensläkemedlet och det generiska läkemedlet liknar varandra kvalitativt och kvantitativt vad gäller aktiva substanser och hjälpämnen, varför bioekvivalens accepterades.

Under bedömningen tillhandahöll referensmedlemsstaten en del sammanfattningar av data om reduktion av rests substanser som referensläkemedlets karenstider baserades på. I dessa studier av reduktion av rests substanser fick dock inget av djuren den högsta injektionsvolymen på 20 ml per injektionsställe såsom anges i produktinformationen.

I det decentraliserade förfarandet granskades karenstiden för referensläkemedlet av referensmedlemsstaten som uppgav att den tillagda säkerhetsfaktorn har höjts från 10 procent till 30 procent för kött och slaktbiprodukter av alla arter, för att kompensera för djurens låga kroppsvikt.

Volymen på 20 ml per injektionsställe leder till en 2 till 6 gånger högre dos på injektionsstället för de veterinärmedicinska läkemedlen jämfört med de doser som testades i studier av reduktion av rests substanser. Vidare har läkemedlet en oljeaktig sammansättning som ger en långsam resorption och möjlig kvarhållning av rests substanser på injektionsställena. Eftersom reduktion på injektionsstället påverkas såväl av dosen som av injektionsvolymen kan en högre dos även påverka reaktioner på injektionsstället (vävnadsskada) och leda till att kvoten mellan yta och massa förändras och att reduktionen övergår till 0:e ordningens (zero-order) kinetik. Detta leder vanligtvis till en långsammare resorption från injektionsstället. Tyskland ansåg att tillägget av en säkerhetsfaktor för att svara för den avsedda högre dosen/volymen på injektionsstället därför inte var tillräckligt; och utan en gräns för injektionsvolymen till volymer som omfattas av studierna av reduktion av rests substanser kan inte konsumenternas säkerhet garanteras.

För Betamox LA har det dessutom noterats skillnader mellan de fastställda karenstiderna för nötkreatur, får och svin i medlemsstaterna. Tyskland fann det därför nödvändigt att hänskjuta ärendet till CVMP av djurhälsoskäl och till skydd för konsumenternas säkerhet inom EU.

Tyskland bad CVMP att granska alla tillgängliga data om reduktion av restsubstanser för Betamox LA 150 mg/ml injektionsvätska, suspension och associerade namn samt generiska produkter av dessa, samt att rekommendera lämpliga karenstider för behandlade nötkreatur, får och svin. CVMP ombads även överväga om det är möjligt med andra riskhanteringsåtgärder för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen (t.ex. begränsning av injektionsvolymen per injektionsställe).

2. Diskussion om tillgängliga data

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Information erhöles om de berörda produkternas sammansättning. Eftersom sammansättningarna är mycket likartade, förväntas alla sammansättningar bete sig på samma sätt vad gäller läkemedlets absorption vid injektionsstället. Följaktligen ansåg CVMP att en gemensam karenstid kunde tillämpas för de veterinärmedicinska läkemedel som berörs av detta hänskjutningsförfarande.

Data om reduktion av restsubstanser

Reduktion av restsubstanser i kött och slaktbiprodukter från nötkreatur

Datasetet innehöll ett projekt bestående av tre studier av reduktion av restsubstanser från 1995 som endast ansågs vara historiskt och informativt, samt en senare studie från 2019 som hade utförts i enlighet med aktuella riktlinjer och som användes för bestämning av karenstiden.

I denna studie av reduktion av restsubstanser som hade utförts i enlighet med god laboratoriesed (GLP) indelades tjugo nötkreatur av blandras (10 tjurar och 10 kvigor), i åldern 9–13 månader och en kroppsvikt på 269–371 kg, i fem grupper om fyra djur (två tjurar och två kvigor) per grupp. Betamox LA administrerades genom intramuskulär injektion i hals- och rumpmuskulaturen vid en rekommenderad dos om 15 mg amoxicillin per kg kroppsvikt (dvs. 1 ml produkt per 10 kg kroppsvikt) vid två tillfällen, med 48 timmars mellanrum. Den maximala dosvolymen var 15 ml per injektionsställe, så att varje djur fick minst två injektioner.

Djuren slaktades 6, 12, 18, 24 och 30 dagar efter den sista intramuskulära administreringen. Vävadsprov (ländryggsmuskel, lever, perirenalt fett, njure och injektionsställe (kärnvävnad och omgivande vävnad)) insamlades och analyserades genom ett validerat system för vätskekromatografi med tandem-masspektrometri (LCMS/MS), med en lägre kvantifieringsgräns (LLOQ) på 20 ng/g för alla vävnader.

Alla prov från icke-injektionsställena (ländryggsmuskel, lever, perirenalt fett och njure) som hämtades vid samtliga slakttider innehöll amoxicillinkoncentrationer under LLOQ (20 ng/g). Prov från injektionsställena uppvisade restsubstanser över det högsta tillåtna restsubstansvärdet (Maximum Residue Limit, MRL) på 50 µg/kg under dag 6, 12, 18 och 24 efter administreringen; dag 30 låg alla nivåer under MRL.

Injektionsstället betraktades som den vävnad som bestämmer beräkningen av karenstiden, med koncentrationer av restsubstanser över MRL fram till dag 24 efter administreringen. Ett prov vardera från dag 12 och 24 uppvisade en signifikant högre koncentration av restsubstanser i provet från omgivande vävnad än i provet från kärnvävnad. CVMP-riktlinjen "Guideline on injection site residues" (EMA/CVMP/542/2003)¹ anger att injektionspunkten inte ska ingå i de statistiska beräkningarna i detta fall och att ett alternativt tillvägagångssätt skulle kunna följas. Baserat på samtliga tillgängliga

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

data fann CVMP att det alternativa tillvägagångssättet i CVMP:s "Guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues" (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² bör användas med tillägg av ett säkerhetsspann på 30 procent, vilket ger en karenstid för kött och slaktbiprodukter från nötkreatur på 39 dagar.

För intramuskulär administrering fann CVMP dessutom att den högsta injektionsvolymen per injektionsställe hos nötkreatur bör begränsas till 15 ml (dvs. den högsta testade volymen).

Reduktion av restsubstanser i kött och slaktbiprodukter från får

Datasetet innehöll ett projekt bestående av tre studier av reduktion av restsubstanser från 1995 som endast ansågs vara historiskt och informativt, samt en senare studie från 2019 som hade utförts i enlighet med aktuella riktlinjer och som användes för bestämning av karenstiden.

I denna studie av reduktion av restsubstanser som överensstämmer med god laboratoriesed (GLP) indelades trettio får av blandras (15 baggar och 15 tackor) vid cirka 5 månaders ålder och med en kroppsvikt på 36,0–47,4 kg i fem grupper om sex djur (tre baggar och tre tackor) per grupp. Betamox LA administrerades genom intramuskulär injektion i hals- och rumpmuskulaturen vid en rekommenderad dos om 15 mg amoxicillin per kg kroppsvikt (dvs. 1 ml produkt per 10 kg kroppsvikt) vid två tillfällen, med 48 timmars mellanrum. Den maximala dosvolymen var 4 ml per injektionsställe, så att varje djur fick minst två injektioner.

Djuren slaktades 8, 16, 24, 32 och 40 dagar efter den sista intramuskulära administreringen. Vävnadsprov (ländryggsmuskel, lever, perirenalt fett och njure, injektionsställe (kärnvävnad och omgivande vävnad)) insamlades och analyserades med hjälp av ett validerat LCMS/MS-system, med en LLOQ på 20 ng/g för alla vävnader.

Alla prov från icke-injektionsställena (ländryggsmuskel, lever, perirenalt fett och njure) samt provet från omgivande vävnad vid injektionsstället som hämtades vid samtliga slakttider innehöll amoxicillinkoncentrationer under LLOQ (20 ng/g). Prov på injektionsstället uppvisade restsubstanser över MRL under dag 8 och 16 efter administreringen. Från och med dag 24 låg alla restsubstanskoncentrationer under MRL.

Injektionsstället betraktades som den vävnad som bestämmer beräkningen av karenstiden, med koncentrationer av restsubstanser över MRL fram till dag 16 efter administreringen. Eftersom det inte fanns tillräckligt med tidpunkter med uppmätta restsubstansvärden kan inte det statistiska tillvägagångssättet användas, och istället skulle det alternativa tillvägagångssätt som beskrivs i den tidigare nämnda CVMP-riktlinjen (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) kunna tillämpas. Baserat på samtliga tillgängliga data fann CVMP att det alternativa tillvägagångssättet bör användas med tillägg av ett säkerhetsspann på 20 procent, vilket ger en karenstid för kött och slaktbiprodukter från får på 29 dagar.

För intramuskulär administrering fann CVMP dessutom att den högsta injektionsvolymen per injektionsställe hos får bör begränsas till 4 ml (dvs. den högsta testade volymen).

Reduktion av restsubstanser i kött och slaktbiprodukter från svin

Datasetet innehöll ett projekt bestående av tre studier av reduktion av restsubstanser från 1995 som endast ansågs vara historiskt och informativt, samt en senare studie från 2019 som hade utförts i enlighet med aktuella riktlinjer och som användes för bestämning av karenstiden.

I denna studie av reduktion av restsubstanser som hade utförts i enlighet med god laboratoriesed (GLP) indelades trettio svin av blandras (15 galtar och 15 suggor) vid cirka 3 månaders ålder och med en kroppsvikt på 51,8–69,2 kg i fem grupper om sex djur (tre galtar och tre suggor) per grupp.

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

Betamox LA administrerades genom intramuskulär injektion i hals- och rumpmuskulaturen vid en rekommenderad dos om 15 mg amoxicillin per kg kroppsvikt (dvs. 1 ml produkt per 10 kg kroppsvikt) vid två tillfällen, med 48 timmars mellanrum. Den maximala dosvolymen var 4 ml per injektionsställe, så att varje djur fick minst två injektioner.

Djuren slaktades 8, 16, 24, 32 och 40 dagar efter den sista intramuskulära administreringen. Vävnadsprov (ländryggsmuskel, lever, fett med hud, njure och injektionsställe (kärnvävnad och omgivande vävnad)) insamlades och analyserades med hjälp av ett validerat LCMS/MS, med en LLOQ på 20 ng/g för alla vävnader.

För alla prov från icke-injektionsställena (ländryggsmuskel, lever, njure och fett med hud) låg amoxicillinkoncentrationerna under LLOQ (20 ng/g) vid alla tidpunkter. Prov på injektionsstället uppvisade rests substanser över MRL under dag 8 och 16 efter administreringen. Från och med dag 24 låg alla rests substanskoncentrationer under MRL.

Injektionsstället betraktades som den vävnad som bestämmer beräkningen av karenstiden, med koncentrationer av rests substanser över MRL fram till dag 16 efter administreringen. Under dag 8 befanns dock tre prov från omgivande vävnad ha högre rests substanskoncentrationer än motsvarande prov från kärnvävnad, och dag 24 befanns två prov från omgivande vävnad ha högre rests substanskoncentrationer än motsvarande prov från kärnvävnad. Den ovanstående CVMP-riktlinjen "Guideline on injection site residues" (EMA/CVMP/542/2003) anger att injektionspunkten inte ska ingå i de statistiska beräkningarna i detta fall och att ett alternativt tillvägagångssätt skulle kunna följas. Baserat på samtliga tillgängliga data fann CVMP att det alternativa tillvägagångssätt som beskrivs i den tidigare nämnda CVMP-riktlinjen (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) bör användas med tillägg av ett säkerhetsspann på 30 procent, vilket ger en karenstid för kött och slaktbiprodukter från svin på 42 dagar.

För intramuskulär administrering fann CVMP dessutom att den högsta injektionsvolymen per injektionsställe hos svin bör begränsas till 4 ml (dvs. den högsta testade volymen).

Reduktion av rests substanser i komjölk

En GLP/QA-överensstämmande studie från 1993 av reduktion av rests substanser användes, i vilken åtta friska kor ingick som var 3–8 år gamla och hade ett kroppsviktintervall på 480–620 kg. Betamox LA administrerades intramuskulärt vid en dos på 15 mg amoxicillin per kg kroppsvikt (dvs. 1 ml produkt per 10 kg kroppsvikt) vid två tillfällen, med 48 timmars mellanrum. Den maximala dosvolymen per injektionsställe var 20 ml och 3–4 ställen användes per djur. De mjölkades två gånger om dagen med 10–14 timmar mellan tillfällena. Mjölksprov togs från den totala mjölkproduktionen av varje djur under 5 dagar och analyserades genom en mikrobiologisk analys med en LOQ på 0,003 µg/ml.

Koncentrationerna av rests substanser låg under LOQ efter att 72 timmar hade passerat. Baserat på metoden "tid till säker koncentration" (TTSC) som beskrivs i CVMP:s "Note for guidance on determination of withdrawal periods for milk" (EMA/CVMP/473/1998)³ föreslogs en karenstid på 9 mjölkningar, dvs. 108 timmar (4,5 dagar) för mjölk från behandlade nötkreatur.

Denna studie av reduktion av rests substanser i mjölk utfördes inte i enlighet med den tidigare nämnda CVMP-riktlinjen (EMA/CVMP/473/1998). Endast åtta djur användes och LOQ-värdet på 3 µg/kg ligger nära MRL-värdet på 4 µg/kg. Eftersom det bygger på toleransgränser (en mindre urvalsstorlek leder till större toleransgränser), beaktar dock det använda TTSC-tillvägagångssättet den osäkerhet som är följden av den begränsade urvalsstorleken. TTSC-tillvägagångssättet använder dessutom bara informationen om observationer ligger över eller under MRL-värdet, men förlitar sig inte på det exakta värdet för en observation. Att LOQ-värdet ligger nära MRL-värdet anses därför inte vara avgörande för

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

detta tillvägagångssätt. Därför ansågs en karenstid på 108 timmar (4,5 dagar) vara godtagbart för komjölk.

Reduktion av rests substanser i fårmjölk

Inga rests substansuppgifter tillhandahölls för fårmjölk och ett yttrande föreslogs ingå i produktinformationen för att hindra att det ges till får som producerar mjölk som används som livsmedel.

Enligt CVMP:s "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)⁴ kan karenstider för mjölk extrapoleras från en vanligt förekommande art till en mindre vanligt förekommande art, dvs. i detta fall från komjölk till fårmjölk. Utöver bristen på produktspecifika uppgifter om reduktion av rests substanser för fårmjölk för de veterinärmedicinska läkemedel som berörs av detta hänskjutningsförfarande, saknas dock både farmakokinetiska data och data om reduktion av rests substanser i CVMP:s sammanfattande rapport om MRL-värdet för amoxicillin⁵ för att kunna jämföra farmakokinetik eller rests substanser mellan arterna. Därför fann CVMP att en säker karenstid för fårmjölk inte kunde fastställas för de veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av detta hänskjutningsförfarande.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

CVMP ombads att granska alla tillgängliga data om reduktion av rests substanser för det veterinärmedicinska läkemedlet Betamox LA 150 mg/ml injektionsvätska, suspension och associerade namn samt generiska produkter av dessa, och att rekommendera lämpliga karenstider (mjölk, kött och slaktbiprodukter) för behandlade nötkreatur, får och svin.

Nyttobedömning

De berörda produkternas effekt på nötkreatur, får och svin har inte specifikt utvärderats som del av denna hänskjutning, men de utvärderade produkterna anses vara effektiva.

Riskbedömning

Kvaliteten, måldjurets säkerhet, användarsäkerheten och miljörisken för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen har inte utvärderats i detta hänskjutningsförfarande. Vidare utvärderades inte bioekvivalens för generiska läkemedel, då detta har gjorts inom de respektive förfarandena för godkännande för försäljning.

En risk har identifierats vad gäller längden på de godkända karenstiderna för nötkreatur, får och svin, som för vissa produkter kan vara för kort för att rests substanserna av amoxicillin ska kunna sjunka under de respektive MRL-värdena i ätliga vävnader och mjölk. Detta utgör därigenom en risk för konsumenterna.

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Baserat på de tillgängliga uppgifterna har reviderade karenstider fastställts för Betamox LA 150 mg/ml injektionsvätska, suspension och associerade namn samt generiska produkter av dessa, efter intramuskulär användning:

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](#)

Nötkreatur

Kött och slaktbiprodukter: 39 dagar

Mjölk: 108 timmar (4,5 dagar)

Svin

Kött och slaktbiprodukter: 42 dagar

Får

Kött och slaktbiprodukter: 29 dagar

Mjölk: Ej godkänt för användning till får som producerar mjölk som används som livsmedel.

Inga uppgifter har lagts fram som stöder en säker karenstid efter subkutan administrering eller någon annan administrationsväg. Det ska därför tydligt framgå av produktinformationen att endast intramuskulär användning är godkänd för livsmedelsproducerande arter.

Dessutom ska den högsta injektionsvolymen per injektionsställe begränsas till 15 ml för nötkreatur och 4 ml för får och svin.

Dessa åtgärder ansågs vara tillräckliga för att säkerställa konsumentssäkerheten.

Bedömning och slutsatser om nytta-riskförhållandet

Med hänsyn till skälen för hänskjutningen och de tillgängliga uppgifterna anser CVMP att karenstiderna för nötkreatur, får och svin bör ändras som rekommenderat och att den högsta injektionsvolymen bör begränsas för att säkerställa konsumentssäkerheten.

Det totala nytta-risk-förhållandet för de veterinärmedicinska läkemedlen Betamox LA 150 mg/ml injektionsvätska, suspension och associerade namn samt generiska produkter av dessa förblir positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna görs i produktinformationen.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- Baserat på de tillgängliga uppgifterna om reduktion av rests substanser ansåg CVMP att karenstiderna för mjölk, kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur, får och svin bör ändras som rekommenderat för att säkerställa konsumentssäkerheten.
- Baserat på de tillgängliga uppgifterna om reduktion av rests substanser ansåg CVMP att injektionsvolymerna måste begränsas.
- CVMP fann att det totala nytta-risk-förhållandet för de produkter som omfattas av detta förfarande fortfarande är positivt, förutsatt att ändringar införs i produktinformationen.

CVMP har rekommenderat ändring av godkännandena för försäljning av Betamox LA 150 mg/ml injektionsvätska, suspension och associerade namn samt generiska produkter av dessa i enlighet med bilaga I för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III.

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén, märkningen och bipacksedeln

I de fall där nötkreatur, får och/eller svin redan godkänts som måldjur ska nedanstående ordalydelse användas för de relevanta arterna:

Produktresumé

4.9 Dosering och administreringsväg

...

Nötkreatur, får och svin - Endast genom intramuskulär injektion.

...

Dosvolymen motsvarar 1 ml per 10 kg kroppsvikt. Om dosvolymen överstiger 15 ml hos nötkreatur och 4 ml hos får och svin ska den delas och injiceras på två eller fler ställen.

...

4.11 Karenstid(er)

Nötkreatur:

Kött och slaktbiprodukter: 39 dagar

Mjölk: 108 timmar (4,5 dagar)

Svin:

Kött och slaktbiprodukter: 42 dagar

Får:

Kött och slaktbiprodukter: 29 dagar

Mjölk: Ej godkänt för användning till får som producerar mjölk som används som livsmedel.

Märkning

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)
--

...

Nötkreatur, får och svin - Endast genom intramuskulär injektion.

...

Dosvolymen motsvarar 1 ml per 10 kg kroppsvikt. Om dosvolymen överstiger 15 ml hos nötkreatur och 4 ml hos får och svin ska den delas och injiceras på två eller fler ställen

...

8. KARENSTID(ER)

Nötkreatur:

Kött och slaktbiprodukter: 39 dagar

Mjölk: 108 timmar (4,5 dagar)

Svin:

Kött och slaktbiprodukter: 42 dagar

Får:

Kött och slaktbiprodukter: 29 dagar

Mjölk: Ej godkänt för användning till får som producerar mjölk som används som livsmedel.

Bipacksedel

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

...

Nötkreatur, får och svin - Endast genom intramuskulär injektion.

...

Dosvolymen motsvarar 1 ml per 10 kg kroppsvikt. Om dosvolymen överstiger 15 ml hos nötkreatur och 4 ml hos får och svin ska den delas och injiceras på två eller fler ställen.

...

10. KARENSTID(ER)

Nötkreatur:

Kött och slaktbiprodukter: 39 dagar

Mjölk: 108 timmar (4,5 dagar)

Svin:

Kött och slaktbiprodukter: 42 dagar

Får:

Kött och slaktbiprodukter: 29 dagar

Mjölk: Ej godkänt för användning till får som producerar mjölk som används som livsmedel.