

Приложение I

Списък на наименованията, фармацевтичната форма, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, животинските видове, начина на приложение и притежателите на лиценз за употреба в държавите членки

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Австрия	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting-Injektionssuspension für Tiere	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Австрия	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Белгия	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
България	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
България	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Хърватия	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspenzija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Хърватия	GENERA d.d. Svetonedeljska cesta 2 Kalinovica 10436 Rakov Potok Croatia	Simivet retard, 150 mg/mL, suspenzija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Кипър	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Επαιώρημα	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Кипър	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Чехия	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Дания	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Дания	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Естония	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Финландия	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Финландия	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Франция	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Германия	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Гърция	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Гърция	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Унгария	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.	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Унгария	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Унгария	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Ирландия	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Ирландия	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Италия	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	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Италия	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Латвия	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Латвия	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	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Литва	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	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Литва	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Норвегия	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Нидерландия	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Полша	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Полша	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Полша	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Португалия	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Португалия	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Румъния	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Румъния	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Словашка република	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Словашка република	Zoetis Česká republika, s.r.o náměstí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Словашка република	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Словения	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Словения	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Испания	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Швеция	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Обединеното кралство	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Обединеното кралство	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение
Обединеното кралство	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Амоксицилин трихидрат	150 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно и/или подкожно приложение

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна на кратката характеристика на продукта

Цялостно обобщение на научната оценка за Betamox LA 150 mg/ml инжекционна суспензия и свързани с него имена, и посочените тук генерични продукти (вж. Приложение I)

1. Въведение

Амоксицилин е широкоспектърен антибиотик от семейството на β -лактамите, принадлежащ към групата на аминопеницилините. Тази активна субстанция има зависима от времето бактерицидна активност и действа срещу грам-положителни и някои грам-отрицателни микроорганизми.

Betamox LA 150 mg/ml инжекционна суспензия (наричан по-долу Betamox LA) и свързани с него имена, както и посочените тук генерични продукти, са инжекционни суспензии, съдържащи 150 mg амоксицилин (под формата на амоксицилин трихидрат) на 1 ml, за употреба при говеда, овце, прасета, кучета и котки. Препоръчителната норма на дозата е 15 mg амоксицилин на килограм телесно тегло, която трябва да се повтори, ако е необходимо, след 48 часа.

Заявлението е подадено съгласно член 13, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО, т.е. генерично заявление, за лиценз за употреба по децентрализирана процедура (UK/V/0681/001/DC) за ветеринарномедицинския продукт Trymox LA 150 mg/ml инжекционна суспензия за говеда, овце, прасета, кучета и котки, като референтната държава членка е Обединеното кралство. Европейският референтен продукт е Betamox LA, който е разрешен в няколко държави — членки на ЕС, от няколко десетилетия (напр. в Обединеното кралство от 1986 г.).

Въз основа на сходството на състава между референтния продукт Betamox LA и генеричния продукт Trymox LA 150 mg/ml инжекционна суспензия, карентният срок на референтния продукт се прилага към генеричния продукт. Данни за елиминиране на остатъчните вещества не бяха представени за генеричния продукт. Като се има предвид, че референтният и генеричният продукт са качествено и количествено сходни по отношение на активната субстанция и ексципиентите, биоеквивалентността беше приета.

В хода на оценката референтната държава членка представи някои обобщения на данните за елиминиране на остатъчните вещества, на които се основават карентните срокове на референтния продукт. Същевременно в тези проучвания нито едно от животните не е получило максималния инжекционен обем от 20 ml на мястото на инжектиране, както е посочено в информацията за продукта.

В рамките на децентрализираната процедура референтната държава членка преразглежда карентния срок на референтния продукт и заяви, че за месо и вътрешни органи при всички видове животни добавеният коефициент на безопасност е увеличен от 10 % на 30 %, за да се компенсира ниското телесно тегло на животните.

Обемът от 20 ml на мястото на инжектиране води до от 2 до 6 пъти по-висока доза на мястото на инжектиране на ветеринарномедицинските продукти в сравнение с дозите, изпитани в проучванията за елиминиране на остатъчните вещества. Освен това продуктът има масен състав, който води до бавна резорбция и възможно задържане на остатъчни вещества в местата на инжектиране. В допълнение, тъй като елиминирането на мястото на инжектиране се влияе както от дозата, така и от инжекционния обем, по-високата доза може да повлияе на реакциите на мястото на инжектиране (увреждане на тъканите) и да доведе до промени в съотношението повърхност към маса и до изместване на елиминирането към кинетика от нулев ред. Обикновено това води до по-бавна резорбция на мястото на инжектиране. Германия счита, че добавянето на коефициент на безопасност за отчитане на планираната по-висока доза/обем на мястото на

инжектиране не е адекватно и че без ограничение на инжекционния обем до обеми, обхванати от проучванията за елиминиране на остатъчни вещества, безопасността на потребителите не може да бъде гарантирана.

Освен това беше отбелязано, че за Betamox LA има разлики между установените карентни срокове за говеда, овце и прасета в държавите членки. Поради това Германия счита, че CVMP трябва да бъде сезиран по този въпрос в интерес на здравето на животните и защита на безопасността на потребителите в Европейския съюз.

Германия поиска CVMP да прегледа всички налични данни за елиминиране на остатъчните вещества за Betamox LA 150 mg/ml инжекционна суспензия и свързаните с него имена и генеричните му продукти и препоръча подходящи карентни срокове за третирани говеда, овце и прасета. Освен това CVMP беше помолен да разгледа дали са възможни други мерки за управление на риска за разглежданите ветеринарномедицински продукти (напр. ограничаване на инжекционния обем на мястото на инжектиране).

2. Обсъждане на наличните данни

Качествен и количествен състав

Получена е информация относно състава на засегнатите продукти. Лекарствените форми са много сходни и се очаква всичките да имат едно и също поведение по отношение на абсорбцията на мястото на инжектиране. В резултат CVMP счита, че сходен карентен срок може да бъде приложим за всички ветеринарномедицински продукти, засегнати от тази процедура по сезиране.

Данни за елиминиране на остатъчни вещества

Елиминиране на остатъчните вещества в говеждо месо и вътрешни органи

В набора от данни е включен проект, състоящ се от три проучвания за елиминиране на остатъчни вещества, проведени през 1995 г., които се считат само за исторически и информативни данни, както и неотдавнашно проучване, проведено през 2019 г., което е в съответствие с настоящите указания и се използва за определяне на карентния срок.

В това проучване за елиминиране на остатъчни вещества, отговарящо на добрата лабораторна практика (GLP), двадесет говеда от смесени породи (10 мъжки и 10 женски) на възраст 9–13 месеца и телесно тегло 269–371 kg бяха разпределени на пет групи от по четири животни (две мъжки и две женски) на група. Betamox LA се прилага чрез интрамускулна инжекция в мускулите на шията и гърдите в препоръчителната доза от 15 mg амоксицилин на килограм телесно тегло (т.е. 1 ml продукт на 10 kg телесно тегло) два пъти през интервал от 48 часа. Максималният обем на дозата е 15 ml на мястото на инжектиране, така че всяко животно е получило поне две инжекции.

Животните са заклани на 6-ия, 12-ия, 18-ия, 24-ия и 30-ия ден след окончателното интрамускулно приложение. Тъкани проби (мускули от слабините, черния дроб, околобъбречната мастна тъкан, бъбреците и мястото на инжектиране (от основните и околните тъкани)) са събрани и анализирани чрез валидирана течна хроматография с tandemна масспектрометрия (LCMS/MS) с по-ниска граница на количествено определяне (LLOQ) от 20 ng/g за всички тъкани.

Всички проби извън мястото на инжектиране (мускулите от слабините, черния дроб, околобъбречната мастна тъкан и бъбреците), събрани по всяко време на клане, съдържат концентрации на амоксицилин, по-ниски от LLOQ (20 ng/g). Пробите от мястото на инжектиране показват остатъчни вещества над максимално допустимата граница на остатъчни вещества (MRL)

от 50 µg/kg на 6-ия, 12-ия, 18-ия и 24-ия ден след прилагане, като на 30-ия ден всички нива са под МДГОВ.

Мястото на инжектиране се счита за определяща тъкан за изчисляване на карентните срокове с концентрации на остатъчни вещества над МДГОВ до 24-ия ден след приложението. На 12-ия и 24-ия ден по една проба показва значително по-висока концентрация на остатъчни вещества в пробата от околните тъкани, отколкото в основната проба. Съгласно Указанията на CVMP относно остатъчните вещества на мястото на инжектиране (EMA/CVMP/542/2003)¹ в такъв случай точката не трябва да се включва в статистическите изчисления и може да се следва алтернативен подход. Въз основа на общите налични данни CVMP стигна до заключението, че трябва да се използва алтернативният подход, описан в Указанията на CVMP за определяне на карентните срокове на ядивни тъкани (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² и да се добави 30 % период на безопасност, което води до карентен срок от 39 дни за месо и вътрешни органи от говеда.

В допълнение, за интрамускулно приложение CVMP стигна до заключението, че максималният обем на инжектиране на мястото на инжектиране при говеда трябва да бъде ограничен до 15 ml (т.е. най-високият изпитван обем).

Елиминиране на остатъчните вещества в месо и вътрешни органи от овце

В набора от данни е включен проект, състоящ се от три проучвания за елиминиране на остатъчни вещества, проведени през 1995 г., които се считат само за исторически и информативни данни, както и неотдавнашно проучване, проведено през 2019 г., което е в съответствие с настоящите указания и се използва за определяне на карентния срок.

В това проучване за елиминиране на остатъчни вещества, отговарящо на добрата лабораторна практика (ДЛП), тридесет овце от смесени породи (15 мъжки и 15 женски) на възраст приблизително 5 месеца и с телесно тегло 36,0—47,4 kg са разпределени в пет групи от по шест животни (три мъжки и три женски) на група. Betamox LA се прилага чрез интрамускулна инжекция в мускулите на шията и гърдите в препоръчителната доза от 15 mg амоксицилин на килограм телесно тегло (т.е. 1 ml продукт на 10 kg телесно тегло) два пъти през интервал от 48 часа. Максималният обем на дозата е 4 ml на мястото на инжектиране, така че всяко животно е получило поне две инжекции.

Животните са заклани на 8-ия, 16-ия, 24-ия, 32-ия и 40-ия ден след окончателното интрамускулно приложение. Тъканни проби (мускули от слабините, черния дроб, околобъбречната мастна тъкан, бъбреците и мястото на инжектиране (от основните и околните тъкани)) са събрани и анализирани чрез валидирана (LCMS/MS) система с LLOQ от 20 ng/g за всички тъкани.

Всички проби извън мястото на инжектиране (мускулите от слабините, черния дроб, околобъбречната мастна тъкан и бъбреците) и пробата от околните тъкани на мястото на инжектиране, събрани по всяко време на клане, съдържат концентрации на амоксицилин, по-ниски от LLOQ (20 ng/g). Пробите от мястото на инжектиране показват остатъчни вещества над МДГОВ на 8-ия и 16-ия ден след приложение. След 24-ия ден всички концентрации на остатъчни вещества са под МДГОВ.

Мястото на инжектиране се счита за определяща тъкан за изчисляване на карентните срокове с концентрации на остатъчни вещества над МДГОВ до 16-ия ден след приложение. Тъй като няма достатъчно времеви точки с измерени стойности на остатъчни вещества, не може да се използва статистическият подход, а вместо това ще се прилага алтернативният подход, описан в

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](#)

горепосочените указания на CVMP (EMA/CVMP/SWP/735325/2012). Въз основа на общите налични данни CVMP стигна до заключението, че трябва да се използва алтернативният подход и да се добави 20 % период на безопасност, което води до карентен срок от 29 дни за месо и вътрешни органи от овце.

В допълнение, за интрамускулно приложение CVMP стигна до заключението, че максималният обем на инжектиране на мястото на инжектиране при овце трябва да бъде ограничен до 4 ml (т.е. най-високият изпитван обем).

Елиминиране на остатъчните вещества в свинското месо и вътрешни органи

В набора от данни е включен проект, състоящ се от три проучвания за елиминиране на остатъчни вещества, проведени през 1995 г., които се считат само за исторически и информативни данни, както и неотдавнашно проучване, проведено през 2019 г., което е в съответствие с настоящите указания и се използва за определяне на карентния срок.

В това проучване за елиминиране на остатъчни вещества, отговарящо на добрата лабораторна практика (ДЛП), тридесет прасета от смесени породи (15 мъжки и 15 женски) на възраст приблизително 3 месеца и телесно тегло 51,8–69,2 kg са разпределени на пет групи от по шест животни (три мъжки и три женски) на група. Betamox LA се прилага чрез интрамускулна инжекция в мускулите на шията и гърдите в препоръчителната доза от 15 mg амоксицилин на килограм телесно тегло (т.е. 1 ml продукт на 10 kg телесно тегло) два пъти през интервал от 48 часа. Максималният обем на дозата е 4 ml на мястото на инжектиране, така че всяко животно е получило поне две инжекции.

Животните са заклани на 8-ия, 16-ия, 24-ия, 32-ия и 40-ия ден след окончателното интрамускулно приложение. Тъканни проби (мускули от слабините, черния дроб, околобъбречната мастна тъкан, бъбреците и мястото на инжектиране (от основните и околните тъкани)) са събрани и анализирани чрез валидирана (LCMS/MS) система с LLOQ от 20 ng/g за всички тъкани.

За всички проби извън мястото на инжектиране (мускули от слабините, черен дроб, бъбреци и сланина) концентрациите на амоксицилин са под LLOQ (20 ng/g) във всички времеви точки. Пробите от мястото на инжектиране показват остатъчни вещества над МДГОВ на 8-ия и 16-ия ден след приложение. От 24-ия ден по-нататък всички концентрации на остатъчни вещества са под МДГОВ.

Мястото на инжектиране се счита за определяща тъкан за изчисляване на карентните срокове с концентрации на остатъчни вещества над МДГОВ до 16-ия ден след приложение. Същевременно на 8-ия ден три проби от околни тъкани имат по-високи концентрации на остатъчни количества от съответните проби от основните тъкани, а на 24-ия ден две проби от околните тъкани имат по-висока концентрация на остатъчни вещества от съответната проба от основните тъкани. Съгласно горепосочените указания на CVMP относно остатъчните вещества на мястото на инжектиране (EMA/CVMP/542/2003) в такъв случай точката не трябва да се включва в статистическите изчисления и може да се следва алтернативен подход. Въз основа на общите налични данни CVMP стигна до заключението, че следва да се използва алтернативният подход, описан в горепосочените указания на CVMP (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) и че следва да се добави 30 % период на безопасност, което води до карентен срок от 42 дни за месо и вътрешни органи от прасета.

В допълнение, за интрамускулно приложение CVMP стигна до заключението, че максималният обем на инжектиране на мястото на инжектиране при прасета трябва да бъде ограничен до 4 ml (т.е. най-високият изпитван обем).

Данни за елиминиране на остатъчните вещества в мляко от говеда

Проведено е едно отговарящо на ДЛП/QA проучване за елиминиране на остатъчни вещества, проведено през 1993 г., в което са използвани осем фризийски крави на възраст 3—8 години и с диапазон на телесното тегло от 480—620 кг. Betamox LA се прилага интрамускулно в доза от 15 mg амоксицилин на килограм телесно тегло (т.е. 1 ml продукт на 10 kg телесно тегло) два пъти през интервал от 48 часа. Максималният обем на дозата на мястото на инжектиране е 20 ml и са използвани 3—4 места на животно. Доени са два пъти дневно с интервал от 10—14 часа. Пробите от мляко са взети от общото производство на мляко на всяко животно в продължение на 5 дни и са анализирани чрез микробиологичен анализ с LOQ от 0,003 µg/ml.

Концентрациите на остатъчни вещества са под LOQ от 72-часовата точка нататък. Въз основа на метода за време до безопасна концентрация (TTSC), описан в бележката на CVMP към указанията за определяне на карентните срокове на млякото (EMA/CVMP/473/1998)³, е предложен карентен срок от 9 доенета, т.е. 108 часа (4,5 дни) за мляко от третиран едър рогат добитък.

Това проучване за елиминиране на остатъчните вещества в мляко не е проведено в съответствие с горепосочените указания на CVMP (EMA/CVMP/473/1998). Използвани са само 8 животни и LOQ от 3 µg/kg е близо до МДГОВ стойността от 4 µg/kg. Същевременно използваният TTSC подход отчита неопределеността поради малкия обем на извадката, тъй като се основава на граници на допустимите отклонения (по-малък размер на извадката води до по-големи граници на допустимите отклонения). Освен това TTSC подходът използва само информацията дали наблюденията са над или под МДГОВ, но не се основава на точната стойност на наблюдение. Следователно близостта на LOQ до МДГОВ не се счита за критична за този подход. Следователно 108-часов (4,5-дневен) карентен срок за мляко от говеда се счита за приемлив.

Елиминиране на остатъчните вещества в овче мляко

Не бяха предоставени данни за остатъчните вещества от овче мляко и беше направено предложение за включване на декларация в информацията за продукта, за да се изключи употребата на овче мляко за консумация от човека.

Указанията на CVMP относно изискванията за безопасност и за данни за остатъчни вещества за ветеринарномедицински продукти, предназначени за малка употреба или за второстепенни видове (MUMS)/ограничен пазар (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)⁴ позволява екстраполиране на карентния срок между животинските видове, но само от мляко от говеда към овче мляко. Същевременно, в допълнение към липсата на данни за елиминиране на остатъчните вещества в овчето мляко за ветеринарномедицинските продукти, засегнати от тази процедура на сезиране, в обобщения доклад за МДГОВ на CVMP няма наличие на фармакокинетични данни или на данни за елиминиране на остатъчни вещества за амоксицилин⁵, за да се сравнят фармакокинетиката или остатъците между видовете. Поради това CVMP стигна до заключението, че не е възможно да се установи безопасен карентен срок за овче мляко за ветеринарномедицинските продукти, включени в тази процедура по сезиране.

3. Оценка на съотношението полза/риск

Въведение

От CVMP беше поискано да прегледа всички налични данни за елиминиране на остатъчните вещества от ветеринарномедицинския продукт Betamox LA 150 mg/ml инжекционна суспензия и

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](#)

свързаните с него имена, и посочените тук генерични продукти, и да препоръча подходящи карентни срокове (мляко, месо и вътрешни органи) получавани от третирани говеда, овце и прасета.

Оценка на ползите

Въпреки че ефикасността на съответните продукти при говеда, овце и прасета не е специално оценена като част от това сезиране, оценяваните продукти се считат за ефективни.

Оценка на риска

Качеството, целевата безопасност на животните, безопасността на потребителите и екологичният риск за съответните ветеринарномедицински продукти не са оценени в тази процедура по сезиране. Освен това, за генеричните продукти биоеквивалентността не е оценена, тъй като това е направено в рамките на съответните процедури за издаване на лиценз на употреба.

Установен е риск по отношение на продължителността на разрешените карентни срокове за говеда, овце и прасета, които за някои продукти може да са недостатъчни да позволят остатъчните вещества амоксицилин да паднат под разрешените МДГОВ в ядивни тъкани и мляко, създавайки по този начин риск за консуматорите.

Управление на риска или мерки за намаляването му

Въз основа на наличните данни са ревизирани карентните срокове на Betamox LA 150 mg/ml инжекционна суспензия, свързаните с него имена и посочените тук генерични продукти след интрамускулно приложение:

Говеда

Месо и вътрешни органи: 39 дни

Мляко: 108 часа (4,5 дни)

Прасета

Месо и вътрешни органи: 42 дни

Овце

Месо и вътрешни органи: 29 дни

Мляко: Не е лицензиран за употреба при животни, произвеждащи мляко за консумация от хора

Не са представени данни в подкрепа на безопасен карентен срок след подкожно приложение или друг начин на приложение. Следователно в информацията за продукта трябва да бъде ясно посочено, че само интрамускулното приложение е одобрено за видове, използвани за храна.

Освен това максималният обем на инжектиране на мястото на инжектиране трябва да бъде ограничен до 15 ml за говеда и 4 ml за овце и прасета.

Счита се, че тези карентни срокове са подходящи за осигуряване на безопасността на потребителите.

Оценка и заключения относно съотношението полза/риск

Като се вземат предвид основанията за сезиране и наличните данни, заключението на CVMP е, че карентните срокове за говеда, овце и прасета трябва да бъдат изменени съгласно препоръките и че максималният обем на инжектиране трябва да бъде ограничен, за да се гарантира безопасността на потребителите.

Цялостното съотношение полза/риск за ветеринарномедицинските продукти Betamox LA 150 mg/ml инжекционна суспензия, свързаните с него имена и посочените тук генерични продукти остава положително с препоръчаните изменения в продуктовата информация.

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Като се има предвид, че

- въз основа на наличните данни за елиминиране на остатъчните вещества CVMP счита, че карентните срокове за мляко, месо и вътрешни органи, получени от третирани говеда, овце и прасета, трябва да бъдат изменени, за да се гарантира безопасността на потребителите;
- въз основа на наличните данни за елиминиране на остатъчните вещества CVMP счита, че е необходимо ограничаване на обемите на инжектиране;
- CVMP счита, че цялостното съотношение полза/риск за продуктите по тази процедура остава положително съгласно измененията в продуктовата информация;

CVMP е препоръчал изменение на лицензите за употреба за Betamox LA 150 mg/ml инжекционна суспензия, свързаните с него имена и посочените тук генерични продукти, посочени в Приложение I, за които кратката характеристика на продукта, етикета и листовката са определени в Приложение III.

Приложение III

Изменения в съответните точки на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Когато за целеви видове вече са били одобрени говеда, овце и/или прасета, трябва да се използва текстът по-долу за съответните видове:

Кратка характеристика на продукта

4.9 Доза и начин на приложение

...

Говеда, овце и прасета — само чрез мускулна инжекция.

...

Обемът на дозата е еквивалентен на 1 ml на 10 kg телесно тегло. Ако обемът на дозата надвишава 15 ml при говеда и 4 ml при овце и прасета, той трябва да бъде разделен и инжектиран на две или повече места.

...

4.11 Карентен срок/карептни срокове

Говеда:

Месо и вътрешни органи: 39 дни

Мляко: 108 часа (4,5 дни)

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 42 дни

Овце:

Месо и вътрешни органи: 29 дни

Мляко: Не е лицензиран за употреба при животни, произвеждащи мляко за консумация от хора.

Етикет

7. МЕТОД И НАЧИН(И) НА ПРИЛОЖЕНИЕ
--

...

Говеда, овце и прасета — само чрез мускулна инжекция.

...

Обемът на дозата е еквивалентен на 1 ml на 10 kg телесно тегло. Ако обемът на дозата надвишава 15 ml при говеда и 4 ml при овце и прасета, той трябва да бъде разделен и инжектиран на две или повече места

...

8. КАРЕНТЕН СРОК/КАРЕНТНИ СРОКОВЕ

Говеда:

Месо и вътрешни органи: 39 дни

Мляко: 108 часа (4,5 дни)

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 42 дни

Овце:

Месо и вътрешни органи: 29 дни

Мляко: Не е лицензиран за употреба при животни, произвеждащи мляко за консумация от хора.

Листовка

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН(И) НА ПРИЛАГАНЕ

...

Говеда, овце и прасета — само чрез интрамускулна инжекция.

...

Обемът на дозата е еквивалентен на 1 ml на 10 kg телесно тегло. Ако обемът на дозата надвишава 15 ml при говеда и 4 ml при овце и прасета, той трябва да бъде разделен и инжектиран на две или повече места.

...

10. КАРЕНТЕН СРОК/КАРЕНТНИ СРОКОВЕ

Говеда:

Месо и вътрешни органи: 39 дни

Мляко: 108 часа (4,5 дни)

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 42 дни

Овце:

Месо и вътрешни органи: 29 дни

Мляко: Не е лицензиран за употреба при животни, произвеждащи мляко за консумация от хора.