

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, způsobů podání a držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Rakousko	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting- Injektionssuspension für Tiere	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Rakousko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Belgie	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Bulharsko	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Bulharsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Chorvatsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Chorvatsko	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	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Kypr	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Kypr	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Česká republika	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Dánsko	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Dánsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Estonsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Finsko	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Finsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Francie	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Německo	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Řecko	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Řecko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Maďarsko	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.	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Maďarsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Maďarsko	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Irsko	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Irsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Itálie	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	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Itálie	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Lotyšsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicilin trihidrāt	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Lotyšsko	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	Amoxicilin trihidrāt	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Litva	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	Amoxicilin trihidrāt	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Litva	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilin trihidrāt	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Norsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Nizozemsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Polsko	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Polsko	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Polsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Portugalsko	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Portugalsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Rumunsko	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Rumunsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Slovenská republika	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspensia	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Slovenská republika	Zoetis Česká republika, s.r.o náměstí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspensia	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Slovenská republika	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Slovinsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Slovinsko	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Španělsko	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi	Intramuskulární a/nebo podkožní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Švédsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Spojené království	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Spojené království	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání
Spojené království	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilin trihydrát	150 mg/ml	Injekční suspenze	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Intramuskulární a/nebo podkožní podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze a souvisejících názvů a jeho generik (viz příloha I)

1. Úvod

Amoxicilin je širokospektré β -laktamové antibiotikum, které náleží do skupiny aminopenicilinů. Tato léčivá látka má časově omezenou baktericidní účinnost a působí proti grampozitivním a některým gramnegativním mikroorganismům.

Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze (dále jen „Betamox LA“) a související názvy a jeho generika jsou injekční suspenze, které obsahují 150 mg amoxicilinu (ve formě trihydrátu amoxicilinu) na 1 ml a podávají se skotu, ovčím, prasatům, psům a kočkám. Doporučená úroveň dávkování je 15 mg amoxicilinu na kilogram tělesné hmotnosti, která se v případě potřeby opakuje po 48 hodinách.

Žádost byla předložena podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, tj. jde o žádost týkající se generik za účelem registrace v rámci decentralizovaného postupu (UK/V/0681/001/DC) pro veterinární léčivý přípravek Trymox LA 150 mg/ml injekční suspenze pro skot, ovce, prasata, psy a kočky, přičemž referenčním členským státem je Spojené království. Evropský referenční přípravek je Betamox LA, který je registrován v několika členských státech EU již několik desetiletí (například ve Spojeném království od roku 1986).

Na základě podobnosti mezi referenčním léčivým přípravkem Betamox LA a generickým léčivým přípravkem Trymox LA 150 mg/ml injekční suspenze se na generický léčivý přípravek použila ochranná lhůta referenčního léčivého přípravku. Pro generický léčivý přípravek nebyly poskytnuty žádné údaje týkající se deplece reziduí. Vzhledem k tomu, že referenční a generický léčivý přípravek jsou z kvalitativního i kvantitativního hlediska podobné, pokud jde o léčivou látku a pomocné látky, byla schválena bioekvivalence.

Během posuzování předložil referenční členský stát několik shrnutí údajů o depleci reziduí, na nichž byly založeny ochranné lhůty referenčního léčivého přípravku. V těchto studiích deplece reziduí však žádné ze zvířat neobdrželo maximální objem injekčně podané dávky ve výši 20 ml na místo vpichu, který se uvádí v informacích o přípravku.

V rámci decentralizovaného postupu referenční členský stát přezkoumal ochrannou lhůtu referenčního přípravku a konstatoval, že pro maso a vnitřnosti byl u všech živočišných druhů doplněný bezpečnostní faktor navýšen z 10 % na 30 %, aby se vyvážila nízká tělesná hmotnost zvířat.

Objem 20 ml na místo vpichu vede ke dvojnásobně až šestinásobně vyšší dávce v místě vpichu u veterinárních léčivých přípravků oproti dávkám ověřovaným ve studiích deplece reziduí. Kromě toho je přípravek olejovitá látka, což má za následek pomalou resorpci a možné zadržování reziduí v místech vpichu. Jelikož je navíc deplece v místě vpichu ovlivněna jak dávkou, tak objemem injekčně podávané látky, mohla by vyšší dávka ovlivnit reakce v místě vpichu (poškození tkáně) a vést ke změnám v poměru plochy a hmotnosti a ke kinetice nultého řádu. To obvykle znamená pomalejší resorpci z místa vpichu. Německo se domnívalo, že doplnění bezpečnostního faktoru, který by zohledňoval zamýšlenou vyšší dávku/objem injekčně podané látky na místě vpichu, bylo proto nedostatečné. Nebude-li omezen objem injekčně podané látky na objemy zahrnuté ve studiích o depleci reziduí, nelze zajistit bezpečnost spotřebitelů.

Dále bylo konstatováno, že v případě přípravku Betamox LA panovaly v členských státech rozdíly mezi stanovenými ochrannými lhůtami pro skot, ovce a prasata. Proto Německo usoudilo, že je nezbytné postoupit tuto záležitost výboru CVMP v zájmu zdraví zvířat a ochrany bezpečnosti spotřebitelů v Unii.

Německo požádalo výbor CVMP, aby přezkoumal veškeré dostupné údaje o depleci reziduí pro přípravek Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze a související názvy a jeho generika a aby doporučil vhodné ochranné lhůty pro léčený skot, ovce a prasata. Výbor CVMP byl také požádán, aby zvážil, zda nejsou možná jiná opatření řízení rizika pro dotčené veterinární léčivé přípravky (např. omezení objemu injekčně podávané látky na jedno místo vpichu).

2. Diskuse týkající se dostupných údajů

Kvalitativní a kvantitativní složení

Byly obdrženy informace o složení dotčených přípravků. Přípravky jsou velmi podobné, proto se předpokládá, že všechny přípravky vykazují stejné chování, pokud jde o absorpci v místě vpichu. Proto výbor CVMP usoudil, že by bylo možné použít stejnou ochrannou lhůtu pro veterinární léčivé přípravky, kterých se tento postup přezkoumání týká.

Údaje o depleci reziduí

Deplece reziduí v mase a vnitřnostech skotu

Soubor údajů obsahoval projekt, který tvořily tři studie deplece reziduí provedené v roce 1995 a jenž byl považován pouze za historický a informativní, jakož i nedávná studie provedená v roce 2019, která je v souladu se stávajícími pokyny a byla použita k určení ochranné lhůty.

V této studii deplece reziduí, která je v souladu se správnou laboratorní praxí (SLP) bylo 20 kusů skotu různých plemen (10 samců a 10 samic) ve věku od 9 do 13 měsíců a o tělesné hmotnosti v rozmezí 269–371 kg rozděleno do pěti skupin po čtyřech zvířatech (dva samci a dvě samice) v každé skupině. Přípravek Betamox LA byl podán intramuskulární injekcí do krku a hýžděvého svalu v doporučené dávce 15 mg amoxicilinu na kg tělesné hmotnosti (tj. 1 ml přípravku na 10 kg tělesné hmotnosti), a to dvakrát v intervalu 48 hodin. Maximální objem podané dávky činil 15 ml na jedno místo vpichu, takže každému zvířeti byly podány nejméně dvě injekce.

Zvířata byla porážena 6, 12, 18, 24 a 30 dnů po posledním intramuskulárním podání. Byly odebrány a analyzovány vzorky tkání (bederní sval, játra, perirenální tuk, ledviny a místo vpichu (střed a okolí)) prostřednictvím validovaného systému kapalinové chromatografie spolu s hmotnostní spektrometrií (LCMS/MS) s nižší mezí kvantifikace (LLOQ) ve výši 20 ng/g pro všechny tkáně.

Všechny vzorky ve všech dobách porážky zvířat, které nebyly odebrány z místa vpichu (bederní sval, játra, perirenální tuk a ledviny), obsahovaly koncentrace amoxicilinu, které byly nižší než LLOQ (20 ng/g). Ve vzorcích z místa vpichu byla prokázána rezidua překračující hodnotu maximálního limitu reziduí (MLR) ve výši 50 µg/kg 6., 12., 18. a 24. den po podání; 30. den po podání byly všechny úrovně nižší než MLR.

Mělo se za to, že místo vpichu je rozhodující tkání pro výpočet ochranné lhůty, protože koncentrace reziduí zde překračují MLR až do 24. dne po podání. 12. a 24. den po podání vždy jeden vzorek vykazoval významně vyšší koncentraci reziduí ve vzorku z okolí místa vpichu než ve středu místa vpichu. Podle pokynů výboru CVMP ohledně reziduí v místě vpichu (EMA/CVMP/542/2003)¹ v tomto případě by tato hodnota neměla být začleněna do statistických výpočtů a může být uplatněn alternativní přístup. Na základě celkových dostupných údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že by měl být použit alternativní přístup popsáný v pokynech výboru CVMP ohledně stanovení ochranných lhůt pro jedlé tkáně (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² a měl by být doplněn 30% bezpečnostním rozmezím, což znamená ochrannou lhůtu pro hovězí maso a vnitřnosti v délce 39 dnů.

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](#)

Navíc v případě intramuskulárního podání dospěl výbor CVMP k závěru, že maximální objem injekčně podávané látky na jedno místo injekce u skotu by měl být omezen na 15 ml (tj. nejvyšší testovaný objem).

Deplece reziduí v mase a vnitřnostech ovcí

Soubor údajů obsahoval projekt, který tvořily tři studie deplece reziduí provedené v roce 1995 a jenž byl považován pouze za historický a informativní, jakož i nedávná studie provedená v roce 2019, která je v souladu se stávajícími pokyny a byla použita k určení ochranné lhůty.

V této studii deplece reziduí, která je v souladu s SLP, bylo 30 kusů ovcí různých plemen (15 samců a 15 samic) ve věku zhruba 5 měsíců a o tělesné hmotnosti v rozmezí 36,0–47,4 kg rozděleno do pěti skupin po šesti zvířatech (tři samci a tři samice) v každé skupině. Přípravek Betamox LA byl podán intramuskulární injekcí do krku a hýždového svalu v doporučené dávce 15 mg amoxicilinu na kg tělesné hmotnosti (tj. 1 ml přípravku na 10 kg tělesné hmotnosti), a to dvakrát v intervalu 48 hodin. Maximální objem podané dávky činil 4 ml na jedno místo vpichu, takže každému zvířeti byly podány nejméně dvě injekce.

Zvířata byla poražena 8, 16, 24, 32 a 40 dnů po posledním intramuskulárním podání. Byly odebrány a analyzovány vzorky tkání (bederní sval, játra, perirenální tuk a ledviny, místo vpichu (střed a okolí)) prostřednictvím validovaného systému LCMS/MS s LLOQ ve výši 20 ng/g pro všechny tkáně.

Všechny vzorky ve všech dobách porážky zvířat, které nebyly odebrány z místa vpichu (bederní sval, játra, perirenální tuk a ledviny) a ve vzorku z okolí místa vpichu, obsahovaly koncentrace amoxicilinu, které byly nižší než LLOQ (20 ng/g). Vzorky z místa vpichu vykazovaly rezidua překračující MLR 8. a 16. den po podání. Od 24. dne byly všechny koncentrace reziduí pod hodnotou MLR.

Mělo se za to, že místo vpichu je rozhodující tkání pro výpočet ochranné lhůty, protože koncentrace reziduí zde překračují MLR až do 16. dne po podání. Jelikož nebyly k dispozici časy porážky se změřenými hodnotami reziduí, není možné použít statistický přístup a místo toho by se použil alternativní přístup popsán ve výše uvedených pokynech výboru CVMP (EMA/CVMP/SWP/735325/2012). Na základě celkových dostupných údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že by měl být použit alternativní přístup a měl by být doplněn 20% bezpečnostním rozmezím, což znamená ochrannou lhůtu pro skopové maso a vnitřnosti v délce 29 dnů.

Navíc v případě intramuskulárního podání dospěl výbor CVMP k závěru, že maximální objem injekčně podávané látky na jedno místo injekce u ovcí by měl být omezen na 4 ml (tj. nejvyšší testovaný objem).

Deplece reziduí v mase a vnitřnostech prasat

Soubor údajů obsahoval projekt, který tvořily tři studie deplece reziduí provedené v roce 1995 a jenž byl považován pouze za historický a informativní, jakož i nedávná studie provedená v roce 2019, která je v souladu se stávajícími pokyny a byla použita k určení ochranné lhůty.

V této studii deplece reziduí, která je v souladu s SLP, bylo 30 kusů prasat různých plemen (15 samců a 15 samic) ve věku zhruba 3 měsíců a o tělesné hmotnosti v rozmezí 51,8–69,2 kg rozděleno do pěti skupin po šesti zvířatech (tři samci a tři samice) v každé skupině. Přípravek Betamox LA byl podán intramuskulární injekcí do krku a hýždového svalu v doporučené dávce 15 mg amoxicilinu na kg tělesné hmotnosti (tj. 1 ml přípravku na 10 kg tělesné hmotnosti), a to dvakrát v intervalu 48 hodin. Maximální objem podané dávky činil 4 ml na jedno místo vpichu, takže každému zvířeti byly podány nejméně dvě injekce.

Zvířata byla poražena 8, 16, 24, 32 a 40 dnů po posledním intramuskulárním podání. Byly odebrány a analyzovány vzorky tkání (bederní sval, játra, perirenální tuk a ledviny, místo vpichu (střed a okolí)) prostřednictvím validovaného systému LCMS/MS s LLOQ ve výši 20 ng/g pro všechny tkáně.

U všech vzorků kromě vzorků z místa vpichu (bederní sval, játra, ledviny a tuk s kůží) byly koncentrace amoxicilinu pod LLOQ (20 ng/g) pro všechny okamžiky porážky. Vzorky z místa vpichu vykazovaly rezidua překračující MLR 8. a 16. den po podání. Od 24. dne byly všechny koncentrace reziduí pod hodnotou MLR.

Mělo se za to, že místo vpichu je rozhodující tkání pro výpočet ochranné lhůty, protože koncentrace reziduí zde překračují MLR až do 16. dne po podání. 8. den po podání však tři vzorky z okolí místa vpichu vykazovaly vyšší koncentrace reziduí než příslušné vzorky ze středu místa vpichu a 24. dne vykazovaly vyšší koncentraci reziduí dva vzorky z okolí místa vpichu než příslušný vzorek ze středu místa vpichu. Podle výše uvedených pokynů výboru CVMP ohledně reziduí v místě vpichu (EMA/CVMP/542/2003) v tomto případě by tato hodnota neměla být začleněna do statistických výpočtů a může být uplatněn alternativní přístup. Na základě celkových dostupných údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že by měl být použit alternativní přístup popsáný ve výše uvedených pokynech výboru CVMP (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) a měl by být doplněn 30% bezpečnostním rozmezím, což znamená ochrannou lhůtu pro vepřové maso a vnitřnosti v délce 42 dnů.

Navíc v případě intramuskulárního podání dospěl výbor CVMP k závěru, že maximální objem injekčně podávané látky na jedno místo injekce u prasat by měl být omezen na 4 ml (tj. nejvyšší testovaný objem).

Deplece reziduí v kravském mléce

Byla předložena jedna studie deplece reziduí provedená v souladu se SLP a zajišťováním kvality v roce 1993, ve které bylo použito osm krav plemene holštýnského skotu ve věku od 3 do 8 let a s rozmezím tělesné hmotnosti 480–620 kg. Přípravek Betamox LA byl podán intramuskulárně v dávce 15 mg amoxicilinu na kg tělesné hmotnosti (tj. 1 ml přípravku na 10 kg tělesné hmotnosti), a to dvakrát s odstupem 48 hodin. Maximální objem podané dávky na místo vpichu činil 20 ml a u každého zvířete byla použita 3–4 místa. Byla dojena dvakrát denně v intervalu 10–14 hodin. Z celkové produkce mléka každého zvířete byly po dobu 5 dnů odebírány vzorky mléka a analyzovány pomocí mikrobiologické analýzy, přičemž LOQ činila 0,003 µg/ml.

Koncentrace reziduí byly nižší než LOQ od časového bodu 72 hodin po podání. Na základě metody stanovení doby do bezpečné koncentrace (time to safe concentration, TTSC), která je popsána v poznámce výboru CVMP k pokynům ohledně určení ochranných lhůt pro mléko (EMA/CVMP/473/1998)³, byla navržena ochranná lhůta 9 dojení, tj. 108 hodin (4,5 dne) pro mléko léčených krav.

Tato studie deplece reziduí v mléku nebyla provedena v souladu s výše uvedenými pokyny výboru CVMP (EMA/CVMP/473/1998). Bylo použito pouze osm zvířat a LOQ ve výši 3 µg/kg je blízko hodnotě MLR ve výši 4 µg/kg. Avšak použitý přístup TTSC zohledňuje nejistotu danou malou velikostí vzorků, protože je založen na mezích tolerance (menší velikost vzorku znamená větší meze tolerance). Dále přístup TTSC pouze využívá informace, zda jsou zjištěné hodnoty nad nebo pod MLR, ale nespolehá se na přesnou zjištěnou hodnotu. Proto se u tohoto přístupu nepovažuje blízkost LOQ a MLR za zásadní. Proto byla ochranná lhůta v délce 108 hodin (4,5 dne) u kravského mléka uznána za přijatelnou.

Deplece reziduí v ovčím mléce

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

Nebyly předloženy žádné údaje o reziduích pro ovčí mléko a bylo navrženo začlenit prohlášení do informací o přípravku s cílem zabránit užívání u ovcí produkujících mléko určené k lidské spotřebě.

Pokyny výboru CVMP k požadavkům na údaje o bezpečnosti a reziduích u farmaceutických veterinárních léčivých přípravků určených k minoritnímu použití nebo pro minoritní druhy zvířat (MUMS) / pro omezený trh (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)⁴ obsahují ustanovení pro extrapolaci ochranné lhůty u mléka z hlavních druhů zvířat na minoritní, tj. v tomto případě z kravského mléka na mléko ovčí. Avšak vedle chybějících konkrétních údajů o depleci reziduí v ovčím mléce pro dané veterinární léčivé přípravky, kterých se týká tento postup přezkoumání, nebyly v souhrnné zprávě výboru CVMP o MLR pro amoxicilin k dispozici žádné farmakokinetické údaje pro depleci reziduí⁵, aby bylo možné porovnat farmakokinetiku nebo rezidua mezi jednotlivými druhy zvířat. Proto výbor CVMP dospěl k závěru, že není možné stanovit bezpečnou ochrannou lhůtu pro ovčí mléko u dotčených veterinárních léčivých přípravků, které jsou součástí tohoto postupu přezkoumání.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Výbor CVMP byl požádán, aby přezkoumal všechny dostupné údaje týkající se deplece reziduí pro veterinární léčivý přípravek Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze a související názvy a jeho generické produkty a aby doporučil ochranné lhůty (pro mléko, maso a vnitřnosti) z léčeného skotu, ovcí a prasat.

Vyhodnocení přínosů

Přestože účinnost dotčených přípravků u skotu, ovcí a prasat nebyla v rámci tohoto přezkoumání specificky posuzována, jsou hodnocené přípravky považovány za účinné.

Vyhodnocení rizik

V rámci tohoto postupu přezkoumání nebyly hodnoceny kvalita, bezpečnost pro cílové druhy zvířat, bezpečnost pro uživatele a riziko pro životní prostředí dotčených veterinárních léčivých přípravků. Kromě toho nebyla hodnocena bioekvivalence generických léčivých přípravků, protože toto hodnocení je třeba provést v rámci příslušných postupů registrace.

Bylo identifikováno riziko týkající se délky schválených ochranných lhůt pro skot, ovce a prasata, která v případě některých přípravků nemusí být dostatečně dlouhá, aby umožnila snížení reziduí amoxicilinu pod schválené hodnoty MLR ve všech jedlých tkáních a mléce, a představuje tudíž riziko pro spotřebitele.

Opatření k řízení nebo zmírnění rizik

Na základě dostupných údajů byly u přípravku Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze, jeho souvisejících názvu a generik stanoveny tyto revidované ochranné lhůty po intramuskulárním použití:

Skot

Maso a vnitřnosti: 39 dnů

Mléko: 108 hodin (4,5 dne)

Prasata

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](#)

Maso a vnitřnosti: 42 dnů

Ovce

Maso a vnitřnosti: 29 dnů

Mléko: Neschváleno k užívání u ovcí, jejichž mléko je určeno pro lidskou spotřebu.

Nebyly předloženy žádné údaje na podporu stanovení bezpečné ochranné lhůty po podkožním podání nebo podání jakoukoliv jinou cestou. Proto by mělo být jasně uvedeno v informacích o přípravku, že u druhů zvířat určených k produkci potravin je schváleno pouze intramuskulární použití.

Navíc by měl být maximální objem injekčně podané látky na místo vpichu omezen na 15 ml u skotu a 4 ml u ovcí a prasat.

Tato opatření byla považována za dostatečná k tomu, aby byla zajištěna bezpečnost spotřebitele.

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Po zvážení podkladů tohoto přezkoumání a dostupných údajů výbor CVMP dospěl k závěru, že by měly být změněny ochranné lhůty pro skot, ovce a prasata dle doporučení a že by měl být omezen maximální objem injekčně podané látky, aby byla zajištěna bezpečnost spotřebitelů.

Celkový poměr přínosů a rizik pro veterinární léčivé přípravky Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze, související názvy a jejich generika zůstává příznivý pod podmínkou provedení doporučených změn v informacích o přípravku.

Zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že:

- na základě dostupných údajů o depleci reziduí výbor CVMP uvádí, že ochranné lhůty pro mléko, maso a vnitřnosti u léčeného skotu, ovcí a prasat je třeba upravit, aby byla zajištěna bezpečnost spotřebitelů,
- na základě dostupných údajů o depleci reziduí se výbor CVMP domníval, že je nezbytné omezení objemů podávané látky,
- výbor CVMP usoudil, že celkový poměr přínosů a rizik je u přípravků zahrnutých do tohoto postupu i nadále příznivý pod podmínkou, že budou provedeny změny v informacích o přípravku,

výbor CVMP doporučil změnu registrací pro přípravky Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze a související názvy a jejich generika uvedené v příloze I, jejichž souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

Příloha III

Změny odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace

V návaznosti na schválení skotu, ovcí a/nebo prasat jako cílových druhů je třeba použít níže uvedené znění týkající se příslušného druhu:

Souhrn údajů o přípravku

4.9 Podávané množství a způsob podání

...

Skot, ovce a prasata – pouze intramuskulární injekcí.

...

Objem dávky odpovídá 1 ml na 10 kg tělesné hmotnosti. Pokud objem dávky překročí 15 ml u skotu a 4 ml u ovcí a prasat, měla by být rozdělena a injekčně vpravena do dvou nebo více míst.

...

4.11 Ochranné lhůty

Skot:

Maso a vnitřnosti: 39 dnů

Mléko: 108 hodin (4,5 dne)

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 42 dnů

Ovce:

Maso a vnitřnosti: 29 dnů

Mléko: Neschváleno k užívání u ovcí, jejichž mléko je určeno pro lidskou spotřebu.

Označení na obalu

7. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

...

Skot, ovce a prasata – pouze intramuskulární injekcí.

...

Objem dávky odpovídá 1 ml na 10 kg tělesné hmotnosti. Pokud objem dávky překročí 15 ml u skotu a 4 ml u ovcí a prasat, měly by být rozděleny a injekčně vpraveny do dvou nebo více míst

...

8. OCHRANNÉ LHŮTY

Skot:

Maso a vnitřnosti: 39 dnů

Mléko: 108 hodin (4,5 dne)

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 42 dnů

Ovce:

Maso a vnitřnosti: 29 dnů

Mléko: Neschváleno k užívání u ovčí, jejichž mléko je určeno pro lidskou spotřebu.

Příbalová informace

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

...

Skot, ovce a prasata – pouze intramuskulární injekcí.

...

Objem dávky odpovídá 1 ml na 10 kg tělesné hmotnosti. Pokud objem dávky překročí 15 ml u skotu a 4 ml u ovčí a prasat, měla by být rozdělena a injekčně vpravena do dvou nebo více míst.

...

10. OCHRANNÉ LHŮTY

Skot:

Maso a vnitřnosti: 39 dnů

Mléko: 108 hodin (4,5 dne)

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 42 dnů

Ovce:

Maso a vnitřnosti: 29 dnů

Mléko: Neschváleno k užívání u ovčí, jejichž mléko je určeno pro lidskou spotřebu.