

I lisa

Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside ja müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Austria	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting- Injektionssuspension für Tiere	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Austria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Belgia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Bulgaaria	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Bulgaaria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Horvaatia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Horvaatia	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	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Küpros	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Επαιώρημα	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Küpros	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Tšehhi Vabariik	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Taani	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Taani	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Eesti	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Soome	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Soome	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Prantsusmaa	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Saksamaa	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Kreeka	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Kreeka	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Ungari	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.	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Ungari	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Ungari	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoksitsilliintri hüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Iirimaa	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksitsilliintri hüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Iirimaa	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoksitsilliintri hüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Itaalia	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	Amoksitsilliintri hüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	veised, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Itaalia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, suspensioone iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoksitsilliintri hüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Läti	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoksitsilliintri hüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Läti	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	Amoksitsilliintri hüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Leedu	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml, injekcinē suspensija galvijams, kiaulēms, avims, šūnims ir katēms	Amoksitsilliintri hüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Leedu	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Norra	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Madalmaad	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Poola	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Poola	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Poola	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Portugal	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Portugal	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Rumeenia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Rumeenia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoksitsilliintri hüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Slovakkia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoksitsilliintri hüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Slovakkia	Zoetis Česká republika, s.r.o náместí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoksitsilliintri hüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Slovakkia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksitsilliintri hüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Sloveenia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Sloveenia	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspensija za injiciranje	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Hispaania	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Rootsi	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Ühendkuningriik	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Ühendkuningriik	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne
Ühendkuningriik	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksitsilliintriühüdraat	150 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne ja/või subkutaanne

II lisa

Teaduslikud järeldused ja ravimi omaduste kokkuvõtte muutmise alused

Betamox LA 150 mg/ml süstelahuse ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Amoksitsilliin on laia toimespektriga beetalaktaam-antibiootikum, mis kuulub aminopenitsilliinide rühma. Sellel toimeainel on ajaliselt piiritletud bakteritsiidne toime ning see avaldab toimet grampositiivsete ja teatud gramnegatiivsete mikroobide suhtes.

Betamox LA 150 mg/ml süstesuspensioon (edaspidi „Betamox LA“) ja sarnased nimetused ning nende geneerilised ravimid on süstelahused, mis sisaldavad 150 mg amoksitsilliini (amoksitsilliintri hüdraadina) 1 ml kohta ning mis on mõeldud kasutamiseks veistel, lammastel, sigadel, koertel ja kassidel. Soovitav annus on 15 mg amoksitsilliini kehamassi kg kohta, mida võib vajadusel korrata 48 tunni järel.

Esitati direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 1 kohane taotlus, s.t geneeriline taotlus müügiloo saamiseks detsentraliseeritud menetluse (UK/V/0681/001/DC) alusel veterinaarravimile Trymox LA 150 mg/ml süstelahus veistele, lammastele, sigadele, koertele ja kassidele; viiteliikmesriik oli Ühendkuningriik. Euroopa võrdlusravim on Betamox LA, mis on mitmes EL-i liikmesriigis aastakümneid heaks kiidetud (nt Ühendkuningriigis alates 1986. aastast).

Võrdlusravimi Betamox LA ja geneerilise ravimi Trymox LA 150 mg/ml süstelahuse sarnase koostise alusel määrati geneerilisele ravimile võrdlusravimi keeluaeg. Andmeid geneerilise ravimi ravimijääkide kadumise kohta ei esitatud. Arvestades võrdlusravimi ja geneerilise ravimi kvalitatiivse ja kvantitatiivse sarnasusega toimeaine ja abiainete osas kiideti bioekvivalentsus heaks.

Hindamise jooksul esitas viiteliikmesriik kokkuvõtteid ravimijääkide kadumise andmetest, mille põhjal on määratud võrdlusravimi keeluajad. Kuid üheski neist ravimijääkide kadumise uuringutest ei manustatud ühelegi loomale süstekohas kasutatavat maksimaalset süstemahtu (20 ml), nagu on kirjeldatud ravimiteabes.

Viiteliikmesriik vaatas detsentraliseeritud menetluse käigus üle võrdlusravimi keeluaja ja teatas, et kõigi liikide liha ja rupsi puhul on lisatud ohutustegurit suurendatud 10%-lt 30%-ni, et kompenseerida loomade väikest kehamassi.

Süstekohas kasutatav maht (20 ml) põhjustab süstekohas 2 kuni 6 korda suurema veterinaarravimi annuse võrreldes ravimijääkide kadumise uuringutes testitud annustega. Samuti on toode koostiselt rasvane, põhjustades aeglast imendumist ja võimalikku ravimijääkide peetumist süstekohas. Lisaks, kuna ravimijääkide kadumist süstekohast mõjutavad nii annus kui ka süstemaht, võib suurem annus mõjutada reaktsioone süstekohas (koekahjustus) ning põhjustada muutusi pindala ja massi suhtes ja ravimijääkide kadumise nihkumist nulljärku kineetika suunas. See põhjustab tavaliselt aeglasemat imendumist süstekohast. Saksamaa hinnangul ei olnud ohutusteguri lisamine süstekohas kasutamiseks ettenähtud suurema annuse/mahu kompenseerimiseks seega piisav ning kui süstemahtu ei piirata mahtudeni, mida on uuritud ravimijääkide kadumise uuringutes, ei saa tarbijate ohutust tagada.

Lisaks märgiti, et Betamox LA puhul olid veistele, lammastele ja sigadele määratud keeluajad liikmesriikides erinevad. Saksamaa oli seega arvamisel, et EL-i loomatervise ja tarbijaohutuse kaitse huvides on vaja teha esildis veterinaarravimite komiteele.

Saksamaa palus veterinaarravimite komiteel vaadata läbi kõik Betamox LA 150 mg/ml süstelahuse ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite kohta olemasolevad ravimijääkide kadumise andmed ja soovitada ravitud veistele, lammastele ja sigadele asjakohased keeluajad.

Veterinaarravimite komiteel paluti ka kaaluda, kas kõnealuste veterinaarravimite puhul on võimalikud ka muud riskijuhtimismeetmed (nt süstekohas kasutatava süstemahu piiramine).

2. Olemasolevate andmete arutelu

Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Saadi käsitletavate ravimite koostise teave. Nende väga sarnase koostise tõttu eeldatakse, et kõik koostised imenduvad süstekohas samamoodi. Sellest tulenevalt leidis veterinaarravimite komitee, et kõigi kõnealuses esildismenetluses käsitletavate ravimite suhtes võiks kohaldada ühist keeluaega.

Ravimijääkide kadumise andmed

Ravimijääkide ammendumine veiselihas ja rupsides

Andmestik sisaldas projekti, mis koosnes kolmest 1995. aastal läbi viidud ravimijääkide kadumise uuringust ning mida peeti ajalooliseks ja üksnes informatiivseks, ning samuti hiljutist, 2019. aastal läbi viidud uuringut, mis vastab praegustele suunistele ning mida kasutati keeluaaja määramiseks.

Selles hea laboritava põhimõtetele vastavas ravimijääkide kadumise uuringus jagati 20 segatõugu veist (10 isast ja 10 emast) vanuses 9–13 kuud ja kehamassiga 269–371 kg viide rühma, millest igas rühmas oli neli looma (kaks isast ja kaks emast). Ravimit Betamox LA manustati lihasesisese süstina 48-tunnise intervalliga kaks korda kaela ja ristluutüki lihasesse soovitatava annusega 15 mg amoksitsilliini kehamassi kg kohta (st 1 ml ravimit kehamassi 10 kg kohta). Süstekohas kasutatav maksimaalne annusemaht oli 15 ml, nii et igale loomale tehti vähemalt kaks süsti.

Loomad tapeti 6., 12., 18., 24. ja 30. päeval pärast viimast lihasesisest manustamist. Koguti koeproovid (seljatükist, maksast, neerusid ümbritsevast rasvkoest, neerust ja süstekohast (sisemusest ja ümbritsevatest kudedest)) ning neid analüüsiti valideeritud vedelikkromatograafia-tandemmassispektromeetria (LCMS/MS) süsteemiga, kasutades kõigi kudede puhul alumist määramispiiri (LLOQ) 20 ng/g.

Kõik tapmise mis tahes ajapunktis kogutud koeproovid (seljatükist, maksast, neerusid ümbritsevast rasvkoest ja neerust), välja arvatud süstekoha proovid, sisaldasid amoksitsilliini kontsentratsioonides, mis oli allpool alumist määramispiiri (20 ng/g). Süstekoha proovides oli ravimijääkide piirnorm 6., 12., 18. ja 24. päeval pärast manustamist ülalpool jääkide piirnormi väärtust (50 µg/kg) ning 30. päeval olid kõik piirnormid allpool jääkide piirnormi.

Otsustati, et süstekoha kude määrab keeluaaja arvestuse, kuna ravimijääkide kontsentratsioonid püsisid seal ülalpool jääkide piirnormi kuni 24. päevani pärast manustamist. 12. ja 24. päeval oli kummalgi päeval ühes proovis ravimijääkide kontsentratsioon süstekoha ümbritsevates kudedes oluliselt suurem kui süstekoha sisemuses. Veterinaarravimite komitee süstekoha ravimijääkide suuniste (EMA/CVMP/542/2003)¹ kohaselt ei tohiks sel juhul seda ajapunkti statistilisse analüüsi kaasata ning kasutada tuleks alternatiivset meetodit. Kõigi olemasolevate andmete alusel jõeldas veterinaarravimite komitee, et kasutada tuleks veterinaarravimite komitee söödavate kudede keeluaegade määramise suunistes (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² kirjeldatud alternatiivset meetodit ning lisada tuleks 30% ohutusmäär, mis kokkuvõttes annab veiste liha ja rupside keeluaajaks 39 päeva.

Lisaks tuleb veterinaarravimite komitee hinnangul kehtestada lihasesisese manustamise korral veistel manustamiskohas kasutatav maksimaalne süstemah 15 ml (st suurim testitud mah).

Ravimijääkide kadumine lammaste lihas ja rupsides

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](#)

Andmestik sisaldas projekti, mis koosnes kolmest 1995. aastal läbi viidud ravimijääkide kadumise uuringust ning mida peeti ajalooliseks ja üksnes informatiivseks, ning samuti hiljutist, 2019. aastal läbi viidud uuringut, mis vastab praegustele suunistele ning mida kasutati keeluaja määramiseks.

Selles hea laboritava põhimõtetele vastavas ravimijääkide kadumise uuringus jagati 30 segatõugu lammast (15 isast ja 15 emast) vanuses ligikaudu 5 kuud ja kehamassiga 36,0–47,4 kg viide rühma, millest igas rühmas oli kuus looma (kolm isast ja kolm emast). Ravimit Betamox LA manustati lihasesisese süstina 48-tunnise intervalliga kaks korda kaela ja ristluutüki lihasesse soovitatava annusega 15 mg amoksitsilliini kehamassi kg kohta (st 1 ml ravimit kehamassi 10 kg kohta). Süstekohas kasutatav maksimaalne annusemaht oli 4 ml, nii et igale loomale tehti vähemalt kaks süsti.

Loomad tapeti 8., 16., 24., 32. ja 40. päeval pärast viimast lihasesisest manustamist. Koguti koeproovid (seljatükist, maksast, neerust ümbritsevast rasvkoest ja neerust ning süstekohast (sisemusest ja ümbritsevatest kudedest)) ning neid analüüsiti valideeritud LCMS/MS-süsteemiga, kasutades kõigi kudede puhul alumist määramispiiri 20 ng/g.

Kõik mis tahes tapmise ajapunktis kogutud koeproovid (seljatükist, maksast, neerust ümbritsevast rasvkoest ja neerust) ja süstekohta ümbritsevate kudede proovid, välja arvatud süstekoha sisemus, sisaldasid amoksitsilliini kontsentratsioonides, mis oli allpool alumist määramispiiri (20 ng/g). Süstekoha proovides oli ravimijääkide piirnorm 8. ja 16. päeval pärast manustamist ülalpool jääkide piirnormi. Alates 24. päevast olid kõik ravimijääkide kontsentratsioonid allpool jääkide piirnormi.

Otsustati, et süstekoha kude määrab keeluaja arvestuse, kuna ravimijääkide kontsentratsioonid püsisid seal ülalpool jääkide piirnormi kuni 16. päevani pärast manustamist. Kuna mõõdetud ravimijääkide väärtusi ei ole teada piisava hulga ajapunktide puhul, ei saa statistilist lähenemist kasutada ning selle asemel tuleb rakendada eespool mainitud veterinaarravimite komitee suunistes (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) kirjeldatud alternatiivset meetodit. Kõigi olemasolevate andmete alusel järeldas veterinaarravimite komitee, et kasutada tuleks alternatiivset meetodit ning lisada tuleks 20% ohutusmäär, mis kokkuvõttes annab lammaste liha ja rupside keelujaks 29 päeva.

Lisaks tuleb veterinaarravimite komitee hinnangul kehtestada lihasesisese manustamise korral lammastel manustamiskohas kasutatav maksimaalne süstemaht 4 ml (st suurim testitud maht).

Ravimijääkide ammendumine sealihase ja rupsides

Andmestik sisaldas projekti, mis koosnes kolmest 1995. aastal läbi viidud ravimijääkide kadumise uuringust ning mida peeti ajalooliseks ja üksnes informatiivseks, ning samuti hiljutist, 2019. aastal läbi viidud uuringut, mis vastab praegustele suunistele ning mida kasutati keeluaja määramiseks.

Selles hea laboritava põhimõtetele vastavas ravimijääkide kadumise uuringus jagati 30 segatõugu siga (15 isast ja 15 emast) vanuses ligikaudu 3 kuud ja kehamassiga 51,8–69,2 kg viide rühma, millest igas rühmas oli kuus looma (kolm isast ja kolm emast). Ravimit Betamox LA manustati lihasesisese süstina 48-tunnise intervalliga kaks korda kaela ja ristluutüki lihasesse soovitatava annusega 15 mg amoksitsilliini kehamassi kg kohta (st 1 ml ravimit kehamassi 10 kg kohta). Süstekohas kasutatav maksimaalne annusemaht oli 4 ml, nii et igale loomale tehti vähemalt kaks süsti.

Loomad tapeti 8., 16., 24., 32. ja 40. päeval pärast viimast lihasesisest manustamist. Koguti koeproovid (seljatükist, maksast, rasvkoest koos nahaga, neerust ja süstekohast (sisemusest ja ümbritsevatest kudedest)) ning neid analüüsiti valideeritud LCMS/MS-süsteemiga, kasutades kõigi kudede puhul alumist määramispiiri 20 ng/g.

Kõigi koeproovide puhul (seljatükist, maksast, neerust ja rasvkoest koos nahaga), välja arvatud süstekoha proovid, olid amoksitsilliini kontsentratsioonid kõigis ajapunktides allpool alumist määramispiiri (20 ng/g). Süstekoha proovides oli ravimijääkide piirnorm 8. ja 16. päeval pärast

manustamist ülalpool jääkide piirnормi. Alates 24. päevast olid kõik ravimijääkide kontsentratsioonid allpool jääkide piirnормi.

Otsustati, et süstekoha kude määrab keeluaja arvestuse, kuna ravimijääkide kontsentratsioonid püsisid seal ülalpool jääkide piirnормi kuni 16. päevani pärast manustamist. Kuid 8. päeval oli kolmes süstekoha ümbritsevate kudede proovis ravimijääkide kontsentratsioon suurem kui süstekoha sisemuse proovis ning 24. päeval oli kahes süstekoha ümbritsevate kudede proovis ravimijääkide kontsentratsioon suurem kui vastavas süstekoha sisemuse proovis. Eespool mainitud veterinaarravimite komitee süstekoha ravimijääkide suuniste (EMA/CVMP/542/2003) kohaselt ei tohiks sel juhul seda ajapunkti statistilisse analüüsi kaasata ning kasutada tuleks alternatiivset meetodit. Kõigi olemasolevate andmete alusel järeldas veterinaarravimite komitee, et kasutada tuleks eespool mainitud veterinaarravimite komitee suunistes (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) kirjeldatud alternatiivset meetodit ning lisada tuleks 30% ohutusmäär, mis kokkuvõttes annab sigade liha ja rupsi keeluajaks 42 päeva.

Lisaks tuleb veterinaarravimite komitee hinnangul kehtestada lihasesisese manustamise korral sigadel manustamiskohas kasutatav maksimaalne süstemaht 4 ml (st suurim testitud maht).

Andmed ravimijääkide kadumise kohta lehmapiimast

Esitati ühe hea laboritava põhimõtetele / kvaliteeditagamise põhimõtetele vastava, 1993. aastal läbi viidud ravimijääkide kadumise uuringu andmed, milles kasutati kaheksat friisi tõugu lehma vanuses 3–8 aastat ja kehamassiga vahemikus 480–620 kg. Ravimit Betamox LA manustati 48-tunnise intervalliga kaks korda lihasesisese süstina annusega 15 mg amoksitsilliini kehamassi kg kohta (st 1 ml ravimit kehamassi 10 kg kohta). Süstekohas kasutatav maksimaalne annusemaht oli 20 ml ning igal loomal kasutati 3–4 süstekoha. Neid lüpsiti kaks korda päevas 10–14-tunnise intervalliga. Piimaproovid võeti iga looma kogu piimatoodangust 5 päeva jooksul ning neid analüüsiti mikrobioloogilise analüüsiga, kasutades määramispiiri 0,003 µg/ml.

Ravimijääkide kontsentratsioonid olid alates 72 tunni ajapunktist allpool määramispiiri. Veterinaarravimite komitee piima keeluaegade määramise suunistes (EMA/CVMP/473/1998)³ kirjeldatud ohutu kontsentratsiooni saavutamisele kulunud aja meetodi põhjal välja pakutud ravitud veiste piima keeluaeg on 9 lüpsi ehk 108 tundi (4,5 päeva).

Seda piima ravimijääkide kadumise uuringut ei viidud läbi eespool mainitud veterinaarravimite komitee suuniste (EMA/CVMP/473/1998) kohaselt. Kasutati vaid 8 looma ning määramispiir (3 µg/kg) on lähedane jääkide piirnормile (4 µg/kg). Kuid kasutatud ohutu kontsentratsiooni saavutamisele kulunud aja meetod võtab arvesse väikesest valimist tingitud ebamäärasuse, sest see põhineb lubatud hälbel (väiksem valim põhjustab suuremat lubatud hälvet). Samuti kasutab ohutu kontsentratsiooni saavutamisele kulunud aja meetod vaid teavet olenemata sellest, kas tulemused on ülalpool või allpool jääkide piirnормi, kuid ei sõltu tulemuse täpsest väärtusest. Seetõttu ei peeta määramispiiri ja jääkide piirnормi lähedust selle meetodi puhul kriitiliseks. Seega peetakse lehmapiima 108-tunnist (4,5 päeva) keeluaega vastuvõetavaks.

Ravimijääkide kadumine lambapiimast

Andmeid lambapiimas sisalduvate jääkide kohta ei ole esitatud ning tehti ettepanek lisada ravimiteabesse teadaanne, mis keelab ravimi kasutamise lammastel, kelle piima tarvitatakse inimestideks.

Veterinaarravimite komitee suunis veterinaarravimite ohutus- ja ravimijäägiandmete nõuete kohta vähekasutatavatel või vähemtähtsatel liikidel / piiratud turuga liikidel (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–

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

Rev.1)⁴ sisaldab sätet põhiliikide piima keeluaegade ekstrapoleerimise kohta vähemtähtsatele liikidele, st antud juhul lehmapiimast lambapiimale. Kuid lisaks selles esildismenetluses käsitletavate veterinaarravimite tootespetsiifiliste lambapiimast ravimijääkide kadumise andmete puudumisele pole ka veterinaarravimite komitee jääkide amoksitsilliini⁵ piirnormide kokkuvõtte aruandes farmakokineetilisi andmeid ega ravimijääkide kadumise andmeid, mis võimaldaks võrrelda farmakokineetikat või jääkide kadumist eri liikidel. Seetõttu ei ole veterinaarravimite komitee hinnangul võimalik määrata selles esildismenetluses käsitletavatele veterinaarravimitele lambapiima ohutut keeluaega.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Veterinaarravimite komiteel paluti vaadata läbi kõik Betamox LA 150 mg/ml süstelahuse ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite kohta olemasolevad ravimijääkide kadumise andmed ja soovitada ravitud veistele, lammastele ja sigadele asjakohased keeluajad (piimale, lihale ja rupsidele).

Kasulikkuse hindamine

Kuigi esildismenetluses ei hinnatud eraldi asjaomaste ravimite efektiivsust veistel, lammastel ega sigadel, peetakse hinnatavaid ravimeid efektiivseks.

Riskihindamine

Esildises ei hinnatud asjaomaste veterinaarravimite kvaliteeti, ohutust sihtloomadel, kasutajate ohutust ega keskkonnariski. Samuti ei hinnatud geneeriliste ravimite bioekvivalentsust, sest seda on juba tehtud vastavates müügiloo menetlustes.

On tuvastatud risk seoses veiste, lammaste ja sigade puhul heakskiidetud keeluaegade pikkusega, mis võivad mõne ravimi jaoks olla ebapiisavad, et võimaldada amoksitsilliini ravimijääkide piirnormil ranged alla poole vastavaid piirnorme söödavates kudedes ja piimas, põhjustades seega ohtu tarbijatele.

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Olemasolevate andmete alusel on kehtestatud parandatud keeluajad Betamox LA 150 mg/ml süstelahusele ja sarnastele nimetustele ning nende geneerilistele ravimitele pärast nende lihasesisest kasutamist:

Veised

Liha ja rupsid: 39 päeva

Piim: 108 tundi (4,5 päeva)

Sead

Liha ja rupsid: 42 päeva

Lambad

Liha ja rupsid: 29 päeva

Piim: Ei ole lubatud kasutada lammastel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks

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](#)

Andmeid ohutu keeluaja kohta pärast subkutaanset või mis tahes muu manustamisteede kaudu manustamist ei ole esitatud. Seetõttu tuleb ravimiteabes selgelt teatada, et toidulooma liikidel on ravimi kasutamine heaks kiidetud ainult lihasesiseselt.

Lisaks peab süstekohas kasutatav maksimaalne süstemaht olema veistel 15 ml ning lammastel ja sigadel 4 ml.

Neid meetmeid peetakse piisavaks, et tagada tarbijaohutus.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hinnang ja järeldused

Võttes arvesse esildise aluseid ja olemasolevaid andmeid, järeldas veterinaarravimite komitee, et ravitud veiste, lammaste ja sigade keeluaegasid tuleb soovitatud viisil muuta ning maksimaalset süstemahtu tuleb piirata, et tagada tarbijaohutus.

Veterinaarravimi Betamox 150 mg/ml süstelahuste ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite üldist kasulikkuse ja riski tasakaalu peetakse positiivseks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et:

- olemasolevaid ravimijääkide kadumise andmeid arvesse võttes järeldas veterinaarravimite komitee, et ravitud veistelt, lammastelt ja sigadelt saadud piima, liha ja rupsi keeluaegasid tuleb tarbijaohutuse tagamiseks muuta;
- olemasolevate ravimijääkide kadumise andmete alusel leidis veterinaarravimite komitee, et süstemahtude piiramine on vajalik;
- veterinaarravimite komitee leidis, et käesoleva menetlusega hõlmatud ravimite üldine kasulikkuse ja riski suhe on positiivne, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused;

veterinaarravimite komitee soovitas muuta Betamox LA 150 mg/ml süstelahuse ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite (vt I lisa) müügilube. Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe asjakohaste lõikude muudatused

Juhul kui veised, lambad ja/või sead on juba sihtliikidena heaks kiidetud, tuleb asjakohaste liikide juures kasutada järgmist sõnastust.

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.9 Annustamine ja manustamisviis

...

Veised, lambad ja sead – ainult lihasesisese süstena.

...

Annusemaht on võrdeline kontsentratsiooniga 1 ml kehamassi 10 kg kohta. Juhul kui annusemaht ületab veiste puhul 15 ml või lammaste ja sigade puhul 4 ml, tuleb see osadeks jagada ning manustada kahte või enamasse süstekohta.

...

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Veised:

Liha ja rupsid: 39 päeva

Piim: 108 tundi (4,5 päeva)

Sead:

Liha ja rupsid: 42 päeva

Lambad:

Liha ja rupsid: 29 päeva

Piim: Ei ole lubatud kasutada lammastel, kelle piima tarvitatakse inимtoiduks.

Märgistus

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

...

Veised, lambad ja sead – ainult lihasesisese süstena.

...

Annusemaht on võrdeline kontsentratsiooniga 1 ml kehamassi 10 kg kohta. Juhul kui annusemaht ületab veiste puhul 15 ml või lammaste ja sigade puhul 4 ml, tuleb see osadeks jagada ning manustada kahte või enamasse süstekohta

...

8. KEELUAEG (-AJAD)

Veised:

Liha ja rupsid: 39 päeva

Piim: 108 tundi (4,5 päeva)

Sead:

Liha ja rupsid: 42 päeva

Lambad:

Liha ja rupsid: 29 päeva

Piim: Ei ole lubatud kasutada lammastel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

Pakendi infoleht

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

...

Veised, lambad ja sead – ainult lihasesisese süstena.

...

Annusemaht on võrdeline kontsentratsiooniga 1 ml kehamassi 10 kg kohta. Juhul kui annusemaht ületab veiste puhul 15 ml või lammaste ja sigade puhul 4 ml, tuleb see osadeks jagada ning manustada kahte või enamasse süstek kohta.

...

10. KEELUAEG (-AJAD)

Veised:

Liha ja rupsid: 39 päeva

Piim: 108 tundi (4,5 päeva)

Sead:

Liha ja rupsid: 42 päeva

Lambad:

Liha ja rupsid: 29 päeva

Piim: Ei ole lubatud kasutada lammastel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.