

Prilog I.

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačine veterinarsko-medicinskih proizvoda, životinjskih vrsta, putova primjene, nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet u državama članicama

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Austrija	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting-Injektionssuspension für Tiere	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Austrija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Belgija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Bugarska	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Bugarska	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Hrvatska	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspencija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Hrvatska	GENERA d.d. Svetonedeljska cesta 2 Kalinovica 10436 Rakov Potok Croatia	Simivet retard, 150 mg/mL, suspencija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Cipar	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Cipar	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Češka	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Danska	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Danska	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Estonija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Finska	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Finska	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Francuska	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Njemačka	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Grčka	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Grčka	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Mađarska	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.	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi	Intramuskularno i/ili supkutano

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Mađarska	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Mađarska	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularno i/ili supkutano
Irska	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Irska	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano

Država članica EU- a/EGP-a	Nositelj odobrenja	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Italija	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	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Italija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Latvija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Latvija	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	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Litva	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, kiaulēms, avims, šunims ir katēms	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Litva	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Norveška	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Nizozemska	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Poljska	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiskowska 9 Gnieszno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Poljska	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Poljska	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Portugal	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Portugal	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Rumunjska	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Rumunjska	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Slovačka	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Slovačka	Zoetis Česká republika, s.r.o náměstí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Slovačka	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Slovenija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Slovenija	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Španjolska	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi	Intramuskularno i/ili supkutano
Švedska	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Ujedinjena Kraljevina	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi	Intramuskularno i/ili supkutano

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Ujedinjena Kraljevina	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano
Ujedinjena Kraljevina	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicilin trihidrat	150 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularno i/ili supkutano

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a

Cjelokupni sažetak znanstvene ocjene veterinarsko-medicinskog proizvoda Betamox LA 150 mg/ml suspenzija za injekciju i pridruženih imena te njegovih generičkih VMP-ova (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Amoksicilin je β -laktamski antibiotik širokog spektra koji pripada skupini aminopenicilina. Ta djelatna tvar ima baktericidnu aktivnost ovisnu o vremenu i djeluje protiv gram-pozitivnih i nekih gram-negativnih mikroorganizama.

Betamox LA 150 mg/ml suspenzija za injekciju (dalje u tekstu: Betamox LA) i pridružena imena te generički VMP-ovi suspenzije su za injekciju koje sadrže 150 mg amoksicilina (u obliku amoksicilin trihidrata) po 1 ml suspenzije za primjenu u goveda, ovaca, svinja, pasa i mačaka. Preporučena doza iznosi 15 mg amoksicilina po kg tjelesne mase koja se, ako je potrebno, ponavlja nakon 48 sati.

Zahtjev za odobrenje podnesen je u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ, tj. riječ je o zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet generičkog veterinarsko-medicinskog proizvoda Trymox LA 150 mg/ml suspenzije za injekciju za goveda, ovce, svinje, pse i mačke u decentraliziranom postupku (UK/V/0681/001/DC), u kojemu je Ujedinjena Kraljevina referentna država članica. Europski je referentni proizvod Betamox LA, koji već desetljećima ima odobrenje za stavljanje u promet u nekoliko država članica EU-a (npr. u Ujedinjenoj Kraljevini od 1986.).

Na temelju sličnosti formulacije referentnog VMP-a Betamox LA i generičkog VMP-a Trymox LA 150 mg/ml suspenzije za injekciju, karencija za referentni VMP primijenjena je na generički VMP. Za generički VMP nisu dostavljeni podatci o deleciji rezidua. S obzirom na to da su referentni i generički VMP kvalitativno i kvantitativno slični u pogledu djelatne i pomoćnih tvari, bioekvivalencija je prihvaćena.

Tijekom procjene referentna država članica dostavila je nekoliko sažetaka podataka o deleciji rezidua, na temelju kojih su određena razdoblja karencije za referentni VMP. Međutim, u tim ispitivanjima delecije rezidua nijedna životinja nije primila maksimalni volumen injekcije od 20 ml po mjestu primjene, kako je navedeno u informacijama o VMP-u.

U decentraliziranom postupku referentna država članica pregledala je karenciju za referentni VMP i navela da je za meso i iznutrice svih vrsta životinja dodani faktor sigurnosti povećan između 10 % i 30 % kako bi se kompenzirala mala tjelesna masa životinja.

Volumen od 20 ml po mjestu primjene injekcije rezultira dozom koja je na mjestu primjene injekcije za ove veterinarsko-medicinske proizvode od 2 do 6 puta viša u usporedbi s dozama testiranima u ispitivanjima delecije rezidua. Nadalje, proizvod je uljna formulacija, što za posljedicu ima sporu resorpciju i moguće zadržavanje rezidua na mjestima primjene injekcije. Također, budući da na deleciju na mjestu primjene injekcije utječu i doza i primijenjeni volumen, viša bi doza mogla utjecati na reakcije na mjestu primjene injekcije (oštećenje tkiva) i dovesti do promjena u omjeru površina-masa i pomaka u brzini izlučivanja na kinetiku nultoga reda. To obično dovodi do sporije resorpcije s mjesta primjene injekcije. Njemačka je smatrala da dodavanje faktora sigurnosti zbog namjerne više doze / većeg volumena na mjestu primjene injekcije stoga nije odgovarajuće; sigurnost potrošača ne može se zajamčiti bez ograničenja volumena injekcije na one koji su obuhvaćeni ispitivanjima delecije rezidua.

Osim toga, uočeno je da za Betamox LA u državama članicama postoje razlike među utvrđenim razdobljima karenije za goveda, ovce i svinje. Njemačka je stoga smatrala da je predmet potrebno uputiti CVMP-u u interesu zaštite zdravlja životinja i sigurnosti potrošača u Uniji.

Njemačka je zatražila da CVMP pregleda sve dostupne podatke o deleciji rezidua za Betamox LA 150 mg/ml suspenziju za injekciju, pridružena imena te njegove generičke VMP-ove i preporučiti odgovarajuća razdoblja karenije za liječena goveda, ovce i svinje. Od CVMP-a se također tražilo da razmotri jesu li moguće druge mjere upravljanja rizikom za navedene veterinarsko-medicinske proizvode (npr. ograničenja volumena injekcije po mjestu primjene injekcije).

2. Rasprava o dostupnim podacima

Kvalitativni i kvantitativni sastav

Dostavljene su informacije o sastavu predmetnih veterinarsko-medicinskih proizvoda. Budući da su formulacije vrlo slične, očekuje se da se u pogledu apsorpcije na mjestu primjene injekcije sve formulacije ponašaju jednako. Stoga je CVMP smatrao da se na veterinarsko-medicinske proizvode obuhvaćene ovim postupkom upućivanja može primijeniti zajedničko razdoblje karenije.

Podatci o deleciji rezidua

Delecija rezidua u mesu i iznutricama goveda

Skup podataka odnosi se na projekt koji uključuje tri ispitivanja delecije rezidua provedena 1995. godine, koji se smatrao povijesnim i isključivo informativnim, kao i na novije ispitivanje provedeno 2019. u skladu s trenutačnim smjernicama, na temelju kojega su određena razdoblja karenije.

U tom ispitivanju delecije rezidua, provedenom prema načelima dobre laboratorijske prakse (DLP), dvadeset goveda mješovite pasmine (10 mužjaka i 10 ženki) u dobi od 9 do 13 mjeseci i tjelesne mase od 269 do 371 kg bilo je podijeljeno u pet skupina po četiri životinje (dva mužjaka i dvije ženke). Betamox LA primjenjivan je intramuskularnom injekcijom u vrat i stražnji dio tijela u preporučenoj dozi od 15 mg amoksicilina po kg tjelesne mase (tj. 1 ml proizvoda na 10 kg tjelesne mase) u dva navrata, s razmakom od 48 sati. Maksimalni volumen doze bio je 15 ml po mjestu primjene injekcije, tako da je svaka životinja primila najmanje dvije injekcije.

Životinje su zaklane 6., 12., 18., 24. odnosno 30. dana nakon posljednje intramuskularne primjene. Uzeti su uzorci tkiva (mišića križa, jetre, perirealnog masnog tkiva, bubrega i mjesta primjene injekcije (središte i okolno tkivo)), koji su zatim analizirani i validirani sustavom tekućinske kromatografije s tandemskom masenom spektrometrijom (LCMS/MS), s donjom granicom kvantifikacije od 20 ng/g za sva tkiva.

Svi uzorci uzeti izvan mjesta primjene injekcije (mišić križa, jetra, perirealno masno tkivo i bubreg) pri svakom klanju sadržavali su koncentracije amoksicilina ispod donje granice kvantifikacije (20 ng/g). U uzorcima tkiva uzetim s mjesta primjene injekcije, rezidue izmjerene 6., 12., 18. i 24. dana poslije primjene prelazile su najveće dopuštene količine (NDK) od 50 µg/kg; 30. dana sve razine rezidua bile su ispod NDK-a.

Tkivo na mjestu primjene injekcije smatralo se odlučujućim za izračun razdoblja karenije s koncentracijama rezidua iznad NDK-a do 24. dana poslije primjene. Na 12. i 24. dan po jedan je uzorak pokazao značajno višu koncentraciju rezidua u okolnom tkivu u odnosu na uzorak tkiva uzet iz središta. Prema smjernici CVMP-a o reziduama na mjestu primjene injekcije (EMA/CVMP/542/2003)¹, u takvom se slučaju ta vremenska točka ne bi smjela uključiti u statističke izračune i može se

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

postupati prema alternativnom pristupu. Na temelju ukupnih dostupnih podataka, CVMP je zaključio da treba upotrijebiti alternativni pristup opisan u smjernici CVMP-a o određivanju razdoblja karencije za jestiva tkiva (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² te da treba dodati sigurnosni raspon od 30 %, što dovodi do razdoblja karencije za meso i iznutrice goveda od 39 dana.

Osim toga, za intramuskularnu je primjenu CVMP zaključio da najveći injicirani volumen po mjestu primjene injekcije u goveda treba ograničiti na 15 ml (tj. najveći testirani volumen).

Deplecija rezidua u mesu i iznutricama ovaca

Skup podataka odnosi se na projekt koji uključuje tri ispitivanja deplecije rezidua provedena 1995. godine, koji se smatrao povijesnim i isključivo informativnim, kao i na novije ispitivanje provedeno 2019. u skladu s trenutačnim smjernicama, na temelju kojega su određena razdoblja karencije.

U ovom ispitivanju deplecije rezidua, provedenom prema načelima dobre laboratorijske prakse (DLP), trideset ovaca mješovite pasmine (15 mužjaka i 15 ženki) u dobi od približno 5 mjeseci i tjelesne mase od 36,0 do 47,4 kg bilo je podijeljeno u pet skupina po šest životinja (tri mužjaka i tri ženke). Betamox LA primjenjivan je intramuskularnom injekcijom u vrat i stražnji dio tijela u preporučenoj dozi od 15 mg amoksicilina po kg tjelesne mase (tj. 1 ml proizvoda na 10 kg tjelesne mase) u dva navrata, s razmakom od 48 sati. Maksimalni volumen doze bio je 4 ml po mjestu primjene injekcije, tako da je svaka životinja primila najmanje dvije injekcije.

Životinje su zaklane 8., 16., 24., 32. odnosno 40. dana nakon posljednje intramuskularne primjene. Uzeti su uzorci tkiva (mišića križa, jetre, perirealnog masnog tkiva, bubrega i mjesta primjene injekcije (središte i okolno tkivo)), koji su zatim analizirani i validirani sustavom tekućinske kromatografije s tandemskom masenom spektrometrijom (LCMS/MS), s donjom granicom kvantifikacije od 20 ng/g za sva tkiva.

Svi uzorci uzeti izvan mjesta primjene injekcije (leđni mišić, jetra, perirealno masno tkivo i bubreg) pri svakom klanju, kao i oni uzeti oko mjesta primjene, sadržavali su koncentracije amoksicilina ispod donje granice kvantifikacije (20 ng/g). U uzorcima uzetim s mjesta primjene injekcije koncentracije rezidua izmjerene 8. i 16. dana poslije primjene bile su iznad NDK-a. Od 24. dana nadalje sve koncentracije rezidua bile su ispod NDK-a.

Tkivo na mjestu primjene injekcije smatralo se odlučujućim za izračun razdoblja karencije s koncentracijama rezidua iznad NDK-a do 16. dana nakon primjene. Budući da mjerenje vrijednosti rezidua nije bilo provedeno u dovoljno vremenskih točaka, statistički pristup ne može se primijeniti i, umjesto toga, primjenjiv je alternativni pristup, kako je opisano u prethodno navedenim smjernicama CVMP-a (EMA/CVMP/SWP/735325/2012). Na temelju ukupnih dostupnih podataka CVMP je zaključio da treba upotrijebiti alternativni pristup i da treba dodati sigurnosni raspon od 20 %, što dovodi do razdoblja karencije za meso i iznutrice ovaca od 29 dana.

Osim toga, za intramuskularnu primjenu CVMP je zaključio da najveći volumen injiciranja po mjestu primjene injekcije u ovaca treba biti ograničen na 4 ml (tj. najveći testirani volumen).

Deplecija rezidua u mesu i iznutricama svinja

Skup podataka odnosi se na projekt koji uključuje tri ispitivanja deplecije rezidua provedena 1995. godine, koji se smatrao povijesnim i isključivo informativnim, kao i na novije ispitivanje provedeno 2019. u skladu s trenutačnim smjernicama, na temelju kojega su određena razdoblja karencije.

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

U ovom ispitivanju deplecije rezidua, provedenom prema načelima dobre laboratorijske prakse (DLP), trideset svinja mješovite pasmine (15 mužjaka i 15 ženki) u dobi od približno 3 mjeseca i tjelesne mase od 51,8 do 69,2 kg bilo je podijeljeno u pet skupina po šest životinja (tri mužjaka i tri ženke). Betamox LA primjenjivan je intramuskularnom injekcijom u vrat i stražnji dio tijela u preporučenoj dozi od 15 mg amoksicilina po kg tjelesne mase (tj. 1 ml proizvoda na 10 kg tjelesne mase) u dva navrata, s razmakom od 48 sati. Maksimalni volumen doze bio je 4 ml po mjestu primjene injekcije, tako da je svaka životinja primila najmanje dvije injekcije.

Životinje su zaklane 8., 16., 24., 32. odnosno 40. dana nakon posljednje intramuskularne primjene. Uzeti su uzorci tkiva (mišića križa, jetre, masnog tkiva s kožom, bubrega i mjesta primjene injekcije (središte i okolno tkivo)), koji su zatim analizirani i validirani sustavom tekućinske kromatografije s tandemskom masenom spektrometrijom (LCMS/MS), s donjom granicom kvantifikacije od 20 ng/g za sva tkiva.

U svim uzorcima tkiva uzetim izvan mjesta primjene injekcije (leđni mišić, jetra, bubreg i masno tkivo s kožom) koncentracije amoksicilina bile su ispod donje granice kvantifikacije (20 ng/g) u svim vremenskim točkama. U uzorcima uzetim s mjesta primjene injekcije koncentracije rezidua izmjerene 8. i 16. dana poslije primjene bile su iznad NDK-a. Od 24. dana nadalje sve koncentracije rezidua bile su ispod NDK-a.

Tkivo na mjestu primjene injekcije smatralo se odlučujućim za izračun razdoblja karencije s koncentracijama rezidua iznad NDK-a do 16. dana nakon primjene. Međutim, 8. dana tri uzorka okolnog tkiva imala su više koncentracije rezidua nego odgovarajući središnji uzorak, a 24. dana koncentracije rezidua bile su više u dva okolna uzorka nego u središnjim uzorkom. Prema prethodno spomenutoj smjernici CVMP-a o reziduama na mjestu primjene injekcije (EMA/CVMP/542/2003), u tom se slučaju ta vremenska točka ne bi smjela uključiti u statističke izračune i može se slijediti alternativni pristup. Na temelju sveukupnih dostupnih podataka CVMP je zaključio da treba upotrijebiti alternativni pristup opisan u smjernici CVMP-a o određivanju razdoblja karencije za jestiva tkiva (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) te da treba dodati sigurnosni raspon od 30 %, što dovodi do razdoblja karencije za meso i iznutrice svinja od 42 dana.

Osim toga, za intramuskularnu primjenu CVMP je zaključio da najveći volumen injiciranja po mjestu primjene injekcije u svinja treba biti ograničen na 4 ml (tj. najveći testirani volumen).

Podatci o depleciji rezidua u mlijeku goveda

Dostavljeno je jedno ispitivanje deplecije rezidua, provedeno 1993. u skladu s dobrom laboratorijskom praksom i osiguranjem kakvoće, u koje je bilo uključeno osam krava frizijske pasmine u dobi od 3 do 8 godina, tjelesne mase u rasponu od 480 do 620 kg. Betamox LA primijenjen je intramuskularno u dozi od 15 mg amoksicilina po kg tjelesne mase (tj. 1 ml proizvoda na 10 kg tjelesne mase) u dva navrata, s razmakom od 48 sati. Maksimalni volumen doze po mjestu primjene injekcije bio je 20 ml, a korištena su 3 do 4 mjesta primjene po životinji. Krave su mužene dvaput na dan u razmaku od 10 do 14 sati. Uzorci mlijeka uzimani iz ukupne proizvodnje mlijeka svake životinje tijekom 5 dana analizirani su mikrobiološkim testom uz donju granicu kvantifikacije od 0,003 µg/ml.

U vremenskim točkama od 72. sata nadalje koncentracije rezidua bile su ispod donje granice kvantifikacije. Na temelju metode određivanja vremena do sigurne koncentracije (TTSC), kako je opisano u napomeni CVMP-a za smjernice o razdobljima karencije za mlijeko (EMA/CVMP/473/1998)³, za mlijeko liječenih krava predloženo je razdoblje karencije od 9 mužnji, tj. 108 sati (4,5 dana).

To ispitivanje deplecije rezidua u mlijeku nije bilo provedeno u skladu s prethodno spomenutom smjernicom CVMP-a (EMA/CVMP/473/1998). Uključeno je bilo samo 8 životinja, a donja granica

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

kvantifikacije od 3 µg/kg blizu je vrijednosti NDK-a od 4 µg/kg. Međutim, pristup koji uključuje određivanje vremena do sigurne koncentracije uzima u obzir nesigurnost zbog male veličine uzorka jer se temelji na granicama tolerancije (manja veličina uzorka rezultira većim granicama tolerancije). Nadalje, taj pristup uključuje samo informacije koje se odnose na to jesu li opažene vrijednosti iznad ili ispod NDK-a, a ne oslanja se na točnu vrijednost opažanja. Posljedično, u ovom se pristupu male razlike između vrijednosti donje granice kvantifikacije i NDK-a ne smatraju kritičnima. Stoga se razdoblje karencije od 108 sati (4,5 dana) za mlijeko krava smatralo prihvatljivim.

Deplecija rezidua u mlijeku ovaca

Nisu dostavljeni podatci o reziduama za mlijeko ovaca, pa je predloženo da se u informacije o VMP-u uključi napomena kako bi se isključila primjena u ovaca koje proizvode mlijeko za ljudsku potrošnju.

Smjernice CVMP-a o zahtjevima u pogledu podataka o sigurnosti i reziduama za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene manjoj upotrebi ili manje zastupljenim vrstama (MUMS) / ograničenom tržištu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)⁴ sadrže odredbu za ekstrapolaciju razdoblja karencije za mlijeko od više zastupljene životinjske vrste na manje zastupljenu vrstu, tj. u ovom slučaju od mlijeka goveda na mlijeko ovaca. Međutim, osim što za veterinarsko-medicinske proizvode uključene u ovaj postupak upućivanja nedostaju podatci o depleciji rezidua u mlijeku ovaca specifični za proizvod, u sažetku izvješća CVMP-a o najvećim dopuštenim količinama nisu dostupni farmakokinetički podatci ni podatci o depleciji rezidua za amoksicilin⁵ kako bi se usporedile farmakokinetika ili rezidue među vrstama životinja. Stoga je CVMP zaključio da nije moguće odrediti sigurno razdoblje karencije za mlijeko ovaca za veterinarsko-medicinske proizvode uključene u ovaj postupak upućivanja.

3. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

Od CVMP-a je zatraženo da pregleda sve dostupne podatke o depleciji rezidua za veterinarsko-medicinski proizvod Betamox LA 150 mg/ml suspenziju za injekciju, pridružena imena te generičke VMP-ove i preporuči odgovarajuća razdoblja karencije (za mlijeko, meso i iznutrice) za liječena goveda, ovce i svinje.

Procjena koristi

Budući da djelotvornost predmetnih lijekova u goveda, ovaca i svinja nije posebno procjenjivana u okviru ovog postupka upućivanja, lijekovi koji se procjenjuju smatraju se učinkovitim.

Procjena rizika

Kvaliteta, sigurnost ciljne životinje, sigurnost potrošača i rizik za okoliš za predmetne veterinarsko-medicinske proizvode nisu procijenjeni u ovom postupku upućivanja. Nadalje, za generičke proizvode bioekvivalencija nije bila procijenjena jer je to provedeno u okviru odgovarajućih postupaka za davanje odobrenja za stavljanje u promet.

Utvrđen je rizik u pogledu trajanja odobrenih razdoblja karencije za goveda, ovce i svinje, koja za neke VMP-ove mogu biti nedovoljna da bi se rezidue amoksicilina snizile ispod odgovarajućih NDK-ova u jestivim tkivima i mlijeku, što predstavlja rizik za potrošače.

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

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](#)

Na temelju dostupnih podataka, za Betamox LA 150 mg/ml suspenziju za injekciju, pridružena imena i njegove generičke VMP-ove određena su sljedeća revidirana razdoblja karencije nakon intramuskularne primjene:

Goveda

Meso i iznutrice: 39 dana

Mlijeko: 108 sati (4,5 dana)

Svinje

Meso i iznutrice: 42 dana

Ovce

Meso i iznutrice: 29 dana

Mlijeko: Nije odobreno za primjenu u ovaca čije se mlijeko koristi za prehranu ljudi.

Nisu prikazani podatci koji bi potkrijepili sigurno razdoblje karencije nakon supkutanog ili nekog drugog puta primjene. Stoga je u informacijama o VMP-u potrebno jasno navesti da je za vrste koje se koriste za proizvodnju hrane odobrena samo intramuskularna primjena.

Nadalje, najveći injicirani volumen po mjestu primjene injekcije mora biti ograničen na 15 ml za goveda i 4 ml za ovce i svinje.

Te se mjere smatraju primjerenima kako bi se osigurala sigurnost potrošača.

Ocjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

Uzimajući u obzir razloge za postupak upućivanja i dostupne podatke, CVMP je zaključio da razdoblje karencije za goveda, ovce i svinje treba izmijeniti kako je preporučeno i da treba ograničiti najveći volumen injiciranja kako bi se osigurala sigurnost potrošača.

Ukupni omjer koristi i rizika za veterinarsko-medicinske proizvode Betamox LA 150 mg/ml suspenziju za injekciju i pridružena imena te njegove generičke VMP-ove ostaje pozitivan uz preporučene izmjene informacija o VMP-u.

Razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a, označavanja i uputa o VMP-u

Budući da

- na temelju dostupnih podataka o depleciji rezidua, CVMP smatra da razdoblje karencije za mlijeko, meso i iznutrice liječenih goveda, ovaca i svinja treba izmijeniti kako bi se osigurala sigurnost potrošača;
- na temelju dostupnih podataka o depleciji rezidua, CVMP smatra da je potrebno ograničiti volumene injekcije;
- CVMP smatra da ukupni omjer koristi i rizika za VMP-ove u okviru ovog postupka ostaje pozitivan uz izmjene informacija o VMP-u;

CVMP preporučuje izmjenu odobrenja za stavljanje u promet VMP-a Betamox 150 mg/ml suspenzije za injekciju i pridruženih imena te njegovih generičkih VMP-ova koji su navedeni u Prilogu I., za koje su sažetak opisa svojstava, označavanje i uputa o VMP-u navedeni u Prilogu III.

Prilog III.

Izmjene odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava VMP-a, označavanja i upute o VMP-u

Ako su goveda, ovce i/ili svinje već odobrene kao ciljne vrste, za relevantne je vrste potrebno upotrijebiti tekst u nastavku:

Sažetak opisa svojstava VMP-a

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

...

Goveda, ovce i svinje – samo intramuskularnom injekcijom.

...

Volumen doze odgovara količini od 1 ml na 10 kg tjelesne mase. Ako volumen prelazi 15 ml u goveda i 4 ml u ovaca i svinja, dozu treba podijeliti i primijeniti na dva ili više mjesta.

...

4.11 Karencija(e)

Goveda:

Meso i iznutrice: 39 dana

Mlijeko: 108 sati (4,5 dana)

Svinje:

Meso i iznutrice: 42 dana

Ovce:

Meso i iznutrice: 29 dana

Mlijeko: Nije odobreno za primjenu u ovaca čije se mlijeko koristi za prehranu ljudi.

Označavanje

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA
--

...

Goveda, ovce i svinje – samo intramuskularnom injekcijom.

...

Volumen doze odgovara količini od 1 ml na 10 kg tjelesne mase. Ako volumen prelazi 15 ml u goveda i 4 ml u ovaca i svinja, dozu treba podijeliti i primijeniti na dva ili više mjesta.

...

8. KARENCIJA(E)

Goveda:

Meso i iznutrice: 39 dana

Mlijeko: 108 sati (4,5 dana)

Svinje:

Meso i iznutrice: 42 dana

Ovce:

Meso i iznutrice: 29 dana

Mlijeko: Nije odobreno za primjenu u ovaca čije se mlijeko koristi za prehranu ljudi.

Uputa o VMP-u

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

...

Goveda, ovce i svinje – samo intramuskularnom injekcijom.

...

Volumen doze odgovara količini od 1 ml na 10 kg tjelesne mase. Ako volumen prelazi 15 ml u goveda i 4 ml u ovaca i svinja, dozu treba podijeliti i primijeniti na dva ili više mjesta.

...

10. KARENCIJA(E)

Goveda:

Meso i iznutrice: 39 dana

Mlijeko: 108 sati (4,5 dana)

Svinje:

Meso i iznutrice: 42 dana

Ovce:

Meso i iznutrice: 29 dana

Mlijeko: Nije odobreno za primjenu u ovaca čije se mlijeko koristi za prehranu ljudi.