

Dodatak I

Popis imena, farmaceutskog oblika, jačine veterinarsko-medicinskog proizvoda, vrsta životinja, puta primjene, podnositelja zahtjeva u državama članicama

Država članica EU/EGP	Podnositelj zahtjeva	Izmišljeno ime	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
Austrija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Belgija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Češka Republika	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Danska	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Francuska	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Njemačka	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni

Država članica EU/EGP	Podnositelj zahtjeva	Izmišljeno ime	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
Grčka	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Mađarska	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Irska	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Italija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Luksemburg	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Poljska	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni

Država članica EU/EGP	Podnositelj zahtjeva	Izmišljeno ime	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
Portugal	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Slovačka Republika	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Španjolska	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Nizozemska	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni
Velika Britanija	Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel Nizozemska	Solamocta 697 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Chickens, Ducks and Turkeys	Amoxicillin trihydrate	800 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni, pilenke, uzgojni), patke (tovne, uzgojne), pure	Peroralni

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet te izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a i upute o VMP-u

Ukupni sažetak znanstvene procjene praška Solamocta 697 mg/g za uporabu u pitkoj vodi za piliće, patke i pure (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Prašak Solamocta 697 mg/g za uporabu u pitkoj vodi za piliće, patke i pure (u daljnjem tekstu: Solamocta) sadrži 800 mg djelatne tvari amoksicilin trihidrata (istovjetno 697 mg amoksicilina) po gramu VMP-a. Amoksicilin je baktericidni antibiotik iz skupine polusintetskih penicilina. Veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) Solamocta indiciran je za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama osjetljivima na amoksicilin u pilića, pura i patka. Preporučena doza za piliće iznosi 13,1 mg amoksicilina (istovjetno 18,8 mg veterinarsko-medicinskog proizvoda) po kilogramu tjelesne težine tijekom 3 dana ili, u teškim slučajevima, tijekom 5 dana. Preporučena doza za patke iznosi 17,4 mg amoksicilina (istovjetno 25 mg veterinarsko-medicinskog proizvoda) po kilogramu tjelesne težine tijekom 3 uzastopna dana. Preporučena doza za pure iznosi 13,1-17,4 mg amoksicilina (istovjetno 18,8 do 25 mg veterinarsko-medicinskog proizvoda) po kilogramu tjelesne težine tijekom 3 dana ili, u teškim slučajevima, tijekom 5 dana.

Podnositelj zahtjeva, Eurovet Animal Health B.V., podnio je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP-a Solamocta u promet putem decentraliziranog postupka, u skladu s člankom 13. stavkom 3. Direktive 2001/82/EZ, pozivajući se na referentni VMP, prašak za oralnu otopinu Amoxinsol 100 % masenog udjela, koji je odobren u Ujedinjenoj Kraljevini. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavljen je u Ujedinjenoj Kraljevini kao referentnoj državi članici te Austriji, Belgiji, Češkoj Republici, Danskoj, Francuskoj, Njemačkoj, Grčkoj, Mađarskoj, Irskoj, Italiji, Luksemburgu, Poljskoj, Portugalu, Slovačkoj, Španjolskoj i Nizozemskoj kao državama članicama sudionicama u postupku.

Tijekom decentraliziranog postupka, Danska, kao država članica sudionica u postupku, zaključila je da Solamocta može predstavljati potencijalan ozbiljan rizik za zdravlje ljudi i životinja. Danska je smatrala da se Solamocta u bitnome razlikuje od referentnog VMP Amoxinsola i da su te razlike dostatne za zahtjev za provođenje formalnog ispitivanja bioekvivalencije. Nadalje, Danska je istaknula da su savjeti o razumnoj primjeni navedeni u informacijama o VMP-u nedostatni, posebice u kontekstu sve ozbiljnijih pitanja o razvoju antimikrobne rezistencije i sve raširenijoj uporabi antimikrobnih proizvoda za uporabu u hrani i vodi. Ta su pitanja ostala neriješena i stoga je pokrenuto upućivanje u skladu s člankom 33. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ Koordinacijskoj grupi za uzajamno priznavanje i decentralizirani postupak (za veterinarsko-medicinske proizvode) (CMDv). Budući da su pitanja koja je istaknula Danska ostala neriješena, države članice sudionice u postupku nisu mogle postići sporazum u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet VMP Solamocta, zbog čega je predmet upućen CVMP-u 28. svibnja 2015. u skladu s člankom 33. stavkom 4. Direktive 2001/82/EZ.

Od CVMP-a je zatraženo da razmotri pitanja koja je postavila Danska i donese zaključak o izdavanju odobrenja za stavljanje u promet VMP Solamocta.

2. Ocjena dostavljenih podataka

U ovom je postupku od CVMP-a zatraženo da ocijeni jesu li dostupni podaci o VMP Solamocta dostatni za izuzeće od obveze provođenja ispitivanja bioekvivalencije u skladu s odjeljkom 7.1. točkom (c) smjernica CVMP-a o provođenju ispitivanja bioekvivalencije za veterinarsko-medicinske proizvode

(EMA/CVMP/016/00-Rev.2)¹. Osim toga, od CVMP-a je zatraženo da ocijeni jesu li predloženi savjeti o razumnoj uporabi navedeni u informacijama o VMP-u prikladni i pružaju li krajnjem korisniku dostatne savjete o razumnoj uporabi ovog antimikrobnog VMP-a.

Izuzeće od obveze provođenja ispitivanja bioekvivalencije

Podnositelj zahtjeva zatražio je izuzeće od obveze provođenja ispitivanja bioekvivalencije u skladu s odjeljkom 7.1. točkom (c) prethodno navedenih smjernica CVMP-a (EMA/CVMP/016/00-Rev.2).

Sastav VMP Solamoceta razlikuje se od sastava referentnog VMP-a (praška za oralnu otopinu Amoxinsol 100 % masenog udjela) jer sadrži samo 80 % masenog udjela amoksisicilin trihidrata i tri pomoćne tvari (natrijev karbonat monohidrat, natrijev citrat i bezvodni koloidni silicijev dioksid) koje nisu prisutne u referentnom VMP-u. Međutim, u trenutku primjene oba su VMP-a vodene oralne otopine koje sadrže identičnu koncentraciju amoksisicilina.

Dostavljeno je objašnjenje za uključivanje pomoćnih tvari. Natrijev karbonat podiže pH vrijednost otopine, što omogućuje korištenje koncentriranijih otopina, a stoga i lakšu primjenu putem automatskih sustava vodoopskrbe. Natrijev citrat veže ione kalcija i magnezija (prisutne u tvrdoj vodi) i sprječava stvaranje netopivih karbonatnih soli. Bezvodni koloidni silicijev dioksid pomaže pri protoku.

Svaka je od tih pomoćnih tvari dobro poznata i široko rasprostranjena u medicinskim i prehrambenim proizvodima. Nije moguće pronaći reference ni na kakve dokaze o tome da one mogu utjecati na prolazak amoksisicilina kroz probavni sustav, njegovu apsorpciju ili *in vivo* stabilnost. Formulacija VMP Solamoceta ne mijenja pH vrijednost pitke vode koja sadrži VMP izvan vrijednosti koje se prirodno pojavljuju u pitkoj vodi.

Stoga se smatra da je podnositelj zahtjeva dokazao sukladnost sa zahtjevima iz odjeljka 7.1. točke (c) prethodno spomenutih smjernica CVMP-a (EMA/CVMP/016/00-Rev.2), čime je omogućeno premošćivanje razlika u smislu podataka o sigurnosti i učinkovitosti referentnog VMP-a.

Topivost

Podnositelj zahtjeva dostavio je sve podatke o topivosti utvrđene smjernicama CVMP-a o kvaliteti farmaceutskih veterinarskih proizvoda koji se daju putem pitke vode (EMA/CVMP/540/03-Rev.1)².

Dokazao je da se najviša terapijska koncentracija u potpunosti otapa u roku od 10 minuta u tvrdoj vodi/vodi s visokom pH vrijednošću te mekanoj vodi/vodi s niskom pH vrijednošću te je utvrdio najveću topivost (u roku od 10 minuta) u vodi različite kvalitete i temperature, uključujući vrlo hladnu vodu (4 °C).

Ti su podaci korišteni pri utvrđivanju uputa za ispravnu primjenu VMP-a u odjeljku 4.9. Sažetka opisa svojstava VMP-a pod naslovom Količine koje se primjenjuju i put primjene, čime se jamči da će VMP Solamoceta biti u potpunosti otopljen u trenutku primjene u prikladnoj terapijskoj koncentraciji.

Ekstrapolacija sigurnosti i učinkovitosti referentnog VMP-a na VMP Solamoceta

S obzirom na pravnu osnovu ovog zahtjeva (čl. 13. st. 3. Direktive 2001/82/EZ – hibridna ili miješana primjena) te zadovoljavajuće opravdanje zahtjeva za izuzeće od dokazivanja *in vivo* bioekvivalencije s referentnim VMP-om u skladu s odjeljkom 7.1. točkom (c) prethodno navedenih smjernica CVMP-a (EMA/CVMP/016/00-Rev.2), smatra se da se sigurnost i učinkovitost amoksisicilina mogu ekstrapolirati iz sigurnosti i učinkovitosti referentnog VMP-a.

¹ CVMP guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105372.pdf

² CVMP guideline on quality aspects of pharmaceutical veterinary medicines for administration via drinking water (EMA/CVMP/540/03-Rev.1) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004462.pdf

Solamocta sadrži natrijev karbonat monohidrat kao sredstvo za poboljšanje topivosti, natrijev citrat kao kompleksirajući agens te bezvodni koloidni silicijev dioksid kao sredstvo za regulaciju toka. Te pomoćne tvari imaju provjerenu uporabu u sličnim veterinarsko-medicinskim proizvodima za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet u EU-u te pri predloženoj stopi primjene imaju zanemariv toksikološki učinak.

Savjeti o razumnoj uporabi

Predložene su izmjene Sažetka opisa svojstava VMP-a kako bi se riješilo pitanje odgovorne uporabe s obzirom na razvoj antimikrobne rezistencije u svrhu smanjenja opasnosti za zdravlje životinja i ljudi.

Odjeljak 4.5 Sažetka opisa svojstava VMP-a pod naslovom Posebne mjere za primjenu u životinja sada uključuje standardnu formulaciju u smislu primjene na temelju ispitivanja osjetljivosti, gdje je to moguće, te se savjetuje poštovanje uputa navedenih u informacijama o VMP-u, dok dio 5.1 Sažetka opisa svojstava VMP-a, Farmakodinamička svojstva, sada sadrži ažurirane podatke o načinu djelovanja amoksicilina i o trima glavnim mehanizmima otpornosti na beta-laktame. Upozorenja su u skladu sa smjernicama CVMP-a o sažetku opisa svojstava za antimikrobne VMP(EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)³.

3. Procjena koristi i rizika

Podnositelj zahtjeva dostavio je zadovoljavajuće opravdanje o tome da se na VMP Solamocta može primijeniti izuzeće od obveze dokazivanja *in vivo* bioekvivalencije u odnosu na referentni VMP, sukladno odjeljku 7.1. točki (c) smjernica CVMP-a o provođenju ispitivanja bioekvivalencije za veterinarsko-medicinske proizvode (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) te je dokazao da pomoćne tvari neće utjecati na bioraspoloživost ili sigurnost ovog VMP-a u usporedbi s referentnim VMP-om. U informacijama o VMP-u dostavljeni su zadovoljavajući dokazi o tome da se VMP može ispravno pripremiti i biti potpuno otopljen u trenutku primjene, u skladu sa zahtjevima o terapijskoj dozi. Predloženi su savjeti o razumnoj uporabi u smislu odgovorne uporabe s obzirom na razvoj antimikrobne rezistencije.

Općenito govoreći, CVMP smatra da zabrinutost koju je izrazila Danska ne bi trebala spriječiti izdavanje odobrenja za stavljanje u promet te da je procjena koristi i rizika za VMP Solamocta pozitivna, uz uvjet da se izmijene informacije o VMP-u na način da uključuju revidirane upute o primjeni VMP-a i upozorenja o razumnoj uporabi.

Razlozi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet VMP Solamocta

Budući da su razmotreni svi dostavljeni podaci, CVMP je zaključio da je:

- podnositelj zahtjeva dokazao sukladnost sa zahtjevima iz odjeljka 7.1. točke (c) smjernica CVMP-a o provođenju ispitivanja bioekvivalencije za veterinarsko-medicinske proizvode (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) te o izuzeću od obveze provođenja ispitivanja bioekvivalencije.
- U informacije o VMP-u valja uključiti revidirane podatke o topivosti i savjete o razumnoj uporabi.

Stoga je CVMP preporučio izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskih proizvoda navedenih u Prilogu I. u promet s izmjenama sažetka opisa svojstava VMP-a i uputa o VMP-u države članice sudionice u postupku. Izmijenjeni dijelovi sažetka opisa svojstava VMP-a i uputa o VMP-u države članice sudionice u postupku navedeni su u Prilogu III.

³ CVMP guideline on the SPC for antimicrobial products (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070670.pdf

Dodatak III

Izmjene odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava i upute o VMP

Važeći sažetak opisa svojstava, označavanje i uputa o VMP su završna verzija postignuta tijekom postupka pod nadzorom Koordinacijske grupe uz sljedeće izmjene:

Dodajte sljedeći tekst u odgovarajuće dijelove informacije o VMP:

Sažetak opisa svojstava

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Pri uporabi proizvoda treba uzeti u obzir službene nacionalne i lokalne smjernice o primjeni antimikrobnih lijekova. Primjena proizvoda treba se temeljiti na testovima osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na lokalnim (na mjesnoj razini, na razini farme) epidemiološkim podacima o osjetljivosti ciljne bakterije. Primjena proizvoda na način koji odstupa od uputa navedenih u sažetku opisa svojstava može povećati učestalost rezistencije bakterija na amoksicilin i smanjiti njegovu djelotvornost.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Za primjenu u vodi za piće. Pripremite otopinu sa svježom vodovodnom vodom neposredno prije primjene. Svu neupotrijebljenu vodenu otopinu lijeka treba baciti nakon 12 sati. Kako bi se osiguralo uzimanje vodene otopine lijeka, životinje ne smiju imati pristup vodi za vrijeme liječenja. Za izračunavanje potrebne koncentracije proizvoda (u miligramima proizvoda po litri vode za piće) može se koristiti sljedeća formula:

___ mg proizvoda po kg tjelesne težine po danu	X	srednja vrijednost tjelesne težine (kg) životinja koje će se liječiti	=	___ mg proizvoda po litri vode za piće
srednja vrijednost potrošnje vode (litra) po životinji po danu				

Kako bi se osiguralo točno doziranje, tjelesnu težinu treba odrediti što je moguće točnije kako bi se izbjeglo hipodoziranje. Uzimanje vodene otopine lijeka ovisi o kliničkom stanju ptica. Kako bi dobile točnu dozu, koncentraciju amoksicilina treba prilagoditi uzimajući u obzir unos vode. Nakon završetka razdoblja liječenja sustav opskrbe vodom treba odgovarajuće očistiti kako bi se izbjegao unos subterapijskih količina djelatne tvari. Maksimalna topljivost proizvoda u vodi pri najmanje 10 °C je približno 6 g/l unutar 10 minuta. Pri nižim temperaturama (4 °C) maksimalna topljivost je približno 5 g/l unutar 5 minuta.

Pilići

Preporučena doza je 13,1 mg amoksicilina (ekvivalentno 18,8 mg veterinarsko-medicinskog proizvoda) po kg tjelesne težine tijekom 3 dana ili, u težim slučajevima, tijekom 5 dana.

Patke

Preporučena doza je 17,4 mg amoksicilina (ekvivalentno 25 mg veterinarsko-medicinskog proizvoda) po kg tjelesne težine tijekom 3 uzastopna dana.

Pure

Preporučena doza je 13,1-17,4 mg amoksicilina (ekvivalentno 18,8 do 25 mg veterinarsko-medicinskog proizvoda) po kg tjelesne težine tijekom 3 dana ili, u težim slučajevima, tijekom 5 dana.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Amoksisilin je baktericidni antibiotik s učinkom ovisnim o vremenu koji inhibira sintezu bakterijskog staničnog zida tijekom umnožavanja bakterija. On inhibira stvaranje veza između lanaca linearnih polimera koji sačinjavaju peptidoglikanski stanični zid Gram pozitivnih bakterija.

Amoksisilin je penicilin širokog spektra. Djelotvoran je i protiv ograničenog broja Gram negativnih bakterija čiji se vanjski sloj bakterijskog staničnog zida sastoji od lipopolisaharida i proteina.

Postoje tri glavna mehanizma rezistencije na beta-laktame: stvaranje beta-laktamaze, promjena ekspresije i/ili modifikacija receptora koji vežu penicilin (engl. penicillin binding protein (PBP)) te smanjenje propusnosti vanjske membrane. Jedan od najvažnijih mehanizama je inaktivacija penicilina enzimima beta-laktamazama koje proizvode neke bakterije. Ti enzimi mogu razoriti beta-laktamski prsten penicilina i tako ih inaktivirati. Beta laktamaza može biti kodirana kromosomskim ili plazmidskim genima.

Uočena je ukrižena rezistencija između amoksicilina i drugih penicilina, posebice aminopenicilina.

Primjena beta-laktamskih lijekova proširenog spektra (npr. aminopenicilina) može dovesti do selekcije multirezistentnih bakterijskih fenotipa (npr. onih koji proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (engl. extended spectrum beta-lactamase (ESBL))).

Uputa o VMP

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

Za primjenu u vodi za piće. Pripremite otopinu sa svježom vodovodnom vodom neposredno prije primjene. Svju neupotrijebljenu vodenu otopinu lijeka treba baciti nakon 12 sati. Kako bi se osiguralo uzimanje vodene otopine lijeka, životinje ne smiju imati pristup vodi za vrijeme liječenja. Za izračunavanje potrebne koncentracije proizvoda (u miligramima proizvoda po litri vode za piće) može se koristiti sljedeća formula:

___ mg proizvoda po kg tjelesne težine po danu	X	srednja vrijednost tjelesne težine (kg) životinja koje će se liječiti	= ___ mg proizvoda po litri vode za piće
srednja vrijednost potrošnje vode (litra) po životinji po danu			

Kako bi se osiguralo točno doziranje, tjelesnu težinu treba odrediti što je moguće točnije kako bi se izbjeglo hipodoziranje. Uzimanje vodene otopine lijeka ovisi o kliničkom stanju ptica. Kako bi dobile točnu dozu, koncentraciju amoksicilina treba prilagoditi uzimajući u obzir unos vode. Nakon završetka razdoblja liječenja sustav opskrbe vodom treba odgovarajuće očistiti kako bi se izbjegao unos subterapijskih količina djelatne tvari. Maksimalna topljivost proizvoda u vodi pri najmanje 10 °C je približno 6 g/l unutar 10 minuta. Pri nižim temperaturama (4 °C) maksimalna topljivost je približno 5 g/l unutar 5 minuta.

Pilići

Preporučena doza je 13,1 mg amoksicilina (ekvivalentno 18,8 mg veterinarsko-medicinskog proizvoda) po kg tjelesne težine tijekom 3 dana ili, u težim slučajevima, tijekom 5 dana.

Patke

Preporučena doza je 17,4 mg amoksicilina (ekvivalentno 25 mg veterinarsko-medicinskog proizvoda) po kg tjelesne težine tijekom 3 uzastopna dana.

Pure

Preporučena doza je 13,1-17,4 mg amoksicilina (ekvivalentno 18,8 do 25 mg veterinarsko-medicinskog proizvoda) po kg tjelesne težine tijekom 3 dana ili, u težim slučajevima, tijekom 5 dana.

12. POSEBNA UPOZORENJA

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Pri uporabi proizvoda treba uzeti u obzir službene nacionalne i lokalne smjernice o primjeni antimikrobnih lijekova. Primjena proizvoda treba se temeljiti na testovima osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na lokalnim (na mjesnoj razini, na razini farme) epidemiološkim podacima o osjetljivosti ciljne bakterije. Primjena proizvoda na način koji odstupa od uputa navedenih u sažetku opisa svojstava može povećati učestalost rezistencije bakterija na amoksicilin i smanjiti njegovu djelotvornost.