

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmények neveinek,
gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, az állatfajnak, az
alkalmazás módjának és az egyes tagállamokban a
kérelmezők / forgalombahozatali engedély jogosultjainak
felsorolása**

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Ausztria	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting-Injektionssuspension für Tiere	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Ausztria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Belgium	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Bulgária	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Bulgária	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Horvátország	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspenszió za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Horvátország	GENERA d.d. Svetonedeljska cesta 2 Kalinovica 10436 Rakov Potok Croatia	Simivet retard, 150 mg/mL, suspenszió za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Ciprus	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Ciprus	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Cseh Köztársaság	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Dánia	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Dánia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Észtország	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Finnország	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Finnország	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Franciaország	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Németország	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Görögország	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Görögország	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Magyarország	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.	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Magyarország	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Magyarország	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Írország	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Írország	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Olaszország	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	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Olaszország	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Lettország	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Lettország	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	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Litvánia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, kiaulėms, avims, šunims ir katėms	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Litvánia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Norvégia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Hollandia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Lengyelország	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoxicillin- trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Lengyelország	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Lengyelország	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Portugália	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Portugália	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Románia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Románia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Szlovákia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Szlovákia	Zoetis Česká republika, s.r.o náместí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Szlovákia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Szlovénia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Szlovénia	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Spanyolország	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Svédország	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Egyesült Királyság	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Egyesült Királyság	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás
Egyesült Királyság	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillin-trihidrát	150 mg/ml	Szuszpenziós injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Intramuszkuláris és/vagy szubkután alkalmazás

II. melléklet

**Tudományos következtetések és az állatgyógyászati
készítmény jellemzőinek összefoglalóját érintő módosítások
indoklása**

A Betamox LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció és kapcsolódó nevek, illetve generikus készítményeik (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

1. Bevezetés

Az amoxicillin egy széles spektrumú antibiotikum, amely a β -laktám antibiotikumok családján belül az aminopenicillinek csoportjába tartozik. Hatóanyaga időfüggő baktériumölő hatással rendelkezik. Alkalmazható Gram-pozitív baktériumok ellen, illetve néhány Gram-negatív faj ellen is hatásos.

A Betamox LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció (a továbbiakban: Betamox LA) és kapcsolódó nevek, illetve generikus készítményeik olyan szuszpenziós injekciók, amelyek 150 mg amoxicillint (amoxicillin-trihidrát formájában) tartalmaznak milliliterenként szarvasmarha, juh, sertés, kutya és macska célállatfajokban való alkalmazásra. Az ajánlott dózis 15 mg amoxicillin/ttkg, amely szükség esetén 48 óra elteltével megismételhető.

A 2001/82/EK irányelv 13. cikk (1) bekezdése szerint kérelmet, azaz generikus kérelmet nyújtottak be a Trymox LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció állatgyógyászati készítmény decentralizált eljárás (UK/V/0681/001/DC) szerint történő forgalombahozatali engedélyére szarvasmarha, juh, sertés, kutya és macska célállatfajokban való alkalmazásra, az Egyesült Királyságot mint referencia-tagállamot megjelölve. Az európai referenciatermék a Betamox LA, amely több EU-tagállamban már évtizedek óta engedélyezett (például az Egyesült Királyságban 1986 óta).

A referenciatermék Betamox LA és a generikus termék Trymox LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció közötti összetételi hasonlóság alapján a referenciatermék élelmezésegészségügyi várakozási idejét alkalmazták a generikus termékre is. A generikus termékre vonatkozóan nem szolgáltatott maradékanyag-kiürülési adatokat. Tekintettel arra, hogy a referencia és a generikus termék minőségileg és mennyiségileg hasonló a hatóanyag és a segédanyagok tekintetében, elfogadták a bioekvivalenciát.

Az értékelés során a referencia-tagállam a maradékanyag-kiürülésre vonatkozó adatokat illetően néhány olyan összefoglalót bocsátott rendelkezésre, amelyen a referenciatermék élelmezésegészségügyi várakozási ideje alapult. Ezekben a maradékanyag-kiürülési vizsgálatokban azonban egyik állat sem kapta meg az egy injekciós helyre vetített maximális 20 ml-es injektálható mennyiséget, amint az a terméktájékoztatóban található.

A decentralizált eljárás keretében a referencia-tagállam felülvizsgálta a referenciatermék élelmezésegészségügyi várakozási idejét, és kijelentette, hogy az összes faj húására és belsőségére vonatkozó hozzáadott biztonsági tényezőt 10%-ról 30%-ra emeli az állatok alacsony testtömegének kompenzálása miatt.

Az egy injekciós helyre vetített 20 ml-es térfogat az állatgyógyászati készítmények beadási helyén 2-6-szor nagyobb dózist eredményez, mint a maradékanyag-kiürülési vizsgálatokban értékelt dózisok. Ezenkívül a termék olajos készítmény, ezért reszorpciója lassú és a maradékanyagok esetlegesen visszamaradhatnak a beadás helyén. Továbbá, mivel az injekció beadási helyén a kiürülést befolyásolja mind a dózis, mind az injektált térfogat, egy nagyobb dózis befolyásolhatja az injekció beadási helyén zajló reakciókat (szövetkárosodás), és megváltoztathatja a felület/tömeg arányt és a kiürülést eltolhatja a nulladrendű kinetika felé. Ez általában az injekciós helyről való lassabb reszorpcióhoz vezet. Németország úgy vélte, hogy nem megfelelő ezért a biztonsági tényező hozzáadása az injekció beadási helyén a tervezett magasabb dózis/térfogat figyelembevételéhez; és az injekciós térfogatnak a maradékanyag-kiürülési vizsgálatok által lefedett mennyiségekre való korlátozása nélkül a fogyasztók biztonsága nem garantálható.

Ezenkívül megjegyezték, hogy a Betamox LA esetében a tagállamokban különbségek mutatkoztak a szarvasmarhák, juhok és sertések kapcsán megállapított élelmezésegészségügyi várakozási idők között. Németország ezért úgy ítélte meg, hogy az Unióban az állatok egészsége és a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében az ügyet a CVMP elé kell terjeszteni.

Németország felkérte a CVMP-t, hogy vizsgálja felül a Betamox LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció és kapcsolódó nevek, illetve generikus készítményeik rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatait, és javasoljon megfelelő élelmezésegészségügyi várakozási időt a kezelt szarvasmarhák, juhok és sertések esetében. A CVMP-t felkérték arra is, mérlegelje egyéb kockázatkezelési intézkedések lehetőségét is a vizsgált állatgyógyászati készítményeket illetően (például az egy helyre beadható injekciós térfogat korlátozása).

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

Minőségi és mennyiségi összetétel

Információkat bocsátottak rendelkezésre az érintett készítmények összetételére vonatkozóan. Mivel a készítmények nagyon hasonlóak, várható, hogy az injekció beadásának helyén történő felszívódás tekintetében az összes készítmény viselkedése hasonló. Következésképpen a CVMP úgy vélte, hogy közös élelmezésegészségügyi várakozási idő alkalmazható az ezen betérjesztési eljárás által érintett állatgyógyászati készítményekre.

Maradékanyagra vonatkozó adatok

Maradékanyag-kiürülés szarvasmarha hús és belsőség esetén

Az adathalmaz egy, 1995-ben elvégzett három maradékanyag-kiürülési vizsgálatból álló csak történelminek és informatív jellegűnek tekinthető projektet, valamint egy nemrégiben, 2019-ben elvégzett, a jelenlegi iránymutatásokkal összhangban álló tanulmányt tartalmazott, amelyet az élelmezésegészségügyi várakozási idő meghatározására használtak.

Ebben a helyes laboratóriumi gyakorlatnak (GLP) megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatban húsz, vegyes állományú 9-13 hónapos és 269-371 kg testtömegű szarvasmarhát (10 hímivarú és 10 nőivarú állat) osztottak öt csoportba, csoportonként négy állattal (2 hímivarú és 2 nőivarú). A nyak és a fartő izomzatába a Betamox LA intramuszkuláris injekció az ajánlott dózisban, 15 mg amoxicillin/ttkg (azaz 1 ml termék/10 ttkg) két alkalommal, 48 órás időközzel került beadásra. Az injekciós helyenként beadható maximális térfogat 15 ml volt, tehát minden állat legalább két injekciót kapott.

Az állatokat a végső intramuszkuláris injekció után 6, 12, 18, 24 és 30 nappal vágták le. A szövetmintákat (hátizom, máj, perirenalis zsírszövet, vese és az injekció beadásának helye (szúrás és környéke)) összegyűjtötték és validált Folyadékkromatográfia kapcsolt tandem tömegspektrometria (LCMS/MS) rendszerrel vizsgálták, a mennyiségi meghatározás alsó határa (LLOQ) 20 ng/g volt az összes szövetre.

Az összes, nem az injekciós helyről vett mintában (hátizom, máj, perirenalis zsírszövet és vese), minden vágási időpont esetében az amoxicillin koncentrációja az LLOQ-nál (20 ng/g) alacsonyabb volt. Az injekció helyének mintáiban a beadás utáni 6., 12., 18. és 24. napon a maximális 50 µg/kg maradékanyag-határértéknél (MRL) nagyobb értéket mértek; míg a 30. napon a szint az MRL alatt volt.

Az élelmezésegészségügyi várakozási idő kiszámításához a meghatározó szövetnek az injekció beadásának helyét tekintették, ahol a beadás utáni 24. napig a maradékanyag koncentráció az MRL felett volt. A 12. és a 24. napon készült mindkét minta szignifikánsan magasabb maradékanyag koncentrációt mutatott a szúrás környéki mintában a szúrás helyéhez képest. A CVMP-nek az injekció

beadási helyén lévő maradékanyagokról szóló (EMA/CVMP/542/2003)¹íránymutatása szerint ebben az esetben a pontot nem szabad belefoglalni a statisztikai számításba, és alternatív megközelítés alkalmazható. A rendelkezésre álló átfogó adatok alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az ehetszövetekre vonatkozó várakozási idő meghatározásáról szóló CVMP irányelvben (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² ismertetett alternatív megközelítést kell alkalmazni, és egy 30%-os biztonsági tartomány hozzáadása szükséges, ami így szarvasmarha hús és belsőség esetén 39 napos élelmezésegészségügyi várakozási időt eredményez.

Ezen túlmenően, az intramuszkuláris alkalmazással kapcsolatosan a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy szarvasmarhánál szükséges a maximális injektálható térfogat 15 ml-re (azaz a legnagyobb vizsgált térfogatra) való korlátozása injekciós helyenként.

Maradékanyag-kiürülés juh hús és belsőség esetén

Az adathalmaz egy, 1995-ben elvégzett három maradékanyag-kiürülési vizsgálatból álló csak történelminek és informatív jellegűnek tekinthető projektet, valamint egy nemrégiben, 2019-ben elvégzett, a jelenlegi iránymutatásokkal összhangban álló tanulmányt tartalmazott, amelyet élelmezésegészségügyi várakozási idő meghatározására használtak.

Ebben a GLP-nek megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatban harminc, vegyes állományú, kb. 5 hónapos és 36,0-47,4 kg testtömegű juhot (15 hímivarú és 15 nőivarú állat) osztottak öt csoportba, csoportonként hat állattal (3 hímivarú és 3 nőivarú). A nyak és a fartő izomzatába a Betamox LA intramuszkuláris injekció az ajánlott dózisban, 15 mg amoxicillin/ttkg (azaz 1 ml termék/10 ttkg) két alkalommal, 48 órás időközzel került beadásra. Az injekciós helyenként beadható maximális térfogat 4 ml volt, tehát minden állat legalább két injekciót kapott.

Az állatokat a végső intramuszkuláris injekció után 8, 16, 24, 32 és 40 nappal vágta le. A szövetmintákat (hátizom, máj, perirenalis zsírszövet, vese és az injekció beadásának helye (szúrás és környéke)) összegyűjtötték és validált LCMS/MS rendszerrel vizsgálták, az LLOQ 20 ng/g volt az összes szövetre.

Az összes, nem az injekciós helyről vett mintában (hátizom, máj, perirenalis zsírszövet és vese), valamint a szúrás környező szövetben minden vágási időpont esetében az amoxicillin koncentrációja az LLOQ-nál (20 ng/g) alacsonyabb volt. A szúrás helyéről származó minták az MRL feletti maradékanyag értéket mutattak a beadás utáni 8. és 16. napon. A 24. naptól kezdve az összes maradékanyag koncentráció az MRL alatt volt.

Az élelmezésegészségügyi várakozási idő kiszámításához a meghatározó szövetnek az injekció beadásának helyét tekintették, ahol a beadás utáni 16. napig a maradékanyag koncentráció az MRL felett volt. Mivel nem volt elegendő időpont a mért maradékanyag értékekkel, a statisztikai megközelítést nem lehetett használni, és helyette a fent említett CVMP iránymutatásban (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) leírt alternatív megközelítés lenne alkalmazandó. A rendelkezésre álló átfogó adatok alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az alternatív megközelítést kell használni, és egy 20%-os biztonsági tartomány hozzáadása szükséges, ami így juh hús és belsőség esetén 29 napos élelmezésegészségügyi várakozási időt eredményez.

Ezen túlmenően, az intramuszkuláris alkalmazással kapcsolatosan a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy juhoknál szükséges a maximális injektálható térfogat 4 ml-re (azaz a legnagyobb vizsgált térfogatra) való korlátozása injekciós helyenként.

Maradékanyag-kiürülés sertéshús és -belsőség esetén

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](#)

Az adathalmaz egy, 1995-ben elvégzett három maradékanyag-kiürülési vizsgálatból álló csak történelminek és informatív jellegűnek tekinthető projektet, valamint egy nemrégiben, 2019-ben elvégzett, a jelenlegi iránymutatásokkal összhangban álló tanulmányt tartalmazott, amelyet az élelmezésegészségügyi várakozási idő meghatározására használtak.

Ebben a GLP-nek megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatban harminc, vegyes állományú, kb. 3 hónapos és 51,8-69,2 kg testtömegű sertést (15 hímivarú és 15 nőivarú állat) osztottak öt csoportba, csoportonként hat állattal (3 hímivarú és 3 nőivarú). A nyak és a fartő izomzatába a Betamox LA intramuszkuláris injekció az ajánlott dózisban, 15 mg amoxicillin/ttkg (azaz 1 ml termék/10 ttkg) két alkalommal, 48 órás időközzel került beadásra. Az injekciós helyenként beadható maximális térfogat 4 ml volt, tehát minden állat legalább két injekciót kapott.

Az állatokat a végső intramuszkuláris injekció után 8, 16, 24, 32 és 40 nappal vágták le. A szövetmintákat (hátizom, máj, zsírszövet bőrrel, vese és az injekció beadásának helye (szúrás és környéke)) összegyűjtötték és validált LCMS/MS rendszerrel vizsgálták, az LLOQ 20 ng/g volt az összes szövetre.

Az összes, nem az injekciós helyről vett mintában (hátizom, máj, vese és zsírszövet bőrrel), minden időpont esetében az amoxicillin koncentrációja az LLOQ-nál (20 ng/g) alacsonyabb volt. A szúrás helyéről származó minták az MRL feletti maradékanyag értéket mutattak a beadás utáni 8. és 16. napon. A 24. naptól kezdve az összes maradékanyag koncentráció az MRL alatt volt.

Az élelmezésegészségügyi várakozási idő kiszámításához a meghatározó szövetnek az injekció beadásának helyét tekintették, ahol a beadás utáni 16. napig a maradékanyag koncentráció az MRL felett volt. A 8. napon azonban három szúrás környéki mintában magasabb maradékanyag koncentrációt mértek, mint az annak megfelelő, szúrás helyéről vett mintában, és a 24. napon két szúrás környéki minta mutatott nagyobb maradékanyag-koncentráció értéket, mint az annak megfelelő, szúrás helyéről vett minta. A CVMP-nek az injekció beadási helyén lévő maradékanyagokról szóló fent említett (EMA/CVMP/542/2003) iránymutatása szerint ebben az esetben a pontot nem szabad belefoglalni a statisztikai számításba, és alternatív megközelítés alkalmazható. A rendelkezésre álló átfogó adatok alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a fent nevezett CVMP irányelvben (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) ismertetett alternatív megközelítést kell alkalmazni, és egy 30%-os biztonsági tartomány hozzáadása szükséges, ami így sertéshús és -belsőség esetén 42 napos élelmezésegészségügyi várakozási időt eredményez.

Ezen túlmenően, az intramuszkuláris alkalmazással kapcsolatosan a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy sertés esetében szükséges a maximális injektálható térfogat 4 ml-re való korlátozása injekciós helyenként (azaz a legnagyobb tesztelt térfogat).

Maradékanyag-kiürülési adatok szarvasmarha tej esetében

Egy 1993-ban elvégzett, GLP/QA-nak megfelelő maradékanyag-kiürülési tanulmányt mutattak be, amelyben nyolc, 3-8 éves, 480-620 kg testtömegű fríz tehenet vizsgáltak. A Betamox LA intramuszkuláris injekció 15 mg amoxicillin/ttkg (azaz 1 ml termék/10 ttkg) dózisban, két alkalommal, 48 órás időközzel került beadásra. Injektálási helyenként a maximális dózismennyiség 20 ml volt, állatonként 3-4 helyet használtak. A fejés naponta kétszer 10-14 órás intervallummal történt. Az egyes állatok teljes tejtermelésből 5 napig vett tejmintákat mikrobiológiai vizsgálattal elemezték, 0,003 ug/ml LOQ értékkel.

A maradékanyag koncentrációja a 72 órás időponttól a LOQ alatt volt. A tej élelmezésegészségügyi várakozási idejének meghatározására vonatkozó CVMP útmutatásban (EMA/CVMP/473/1998)³leírt, a biztonságos koncentráció eléréséig eltelt időt használó (time to safe concentration, TTSC) módszeren

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

alapulva 9 fejés, azaz 108 óra (4,5 nap) várakozási időt javasoltak a kezelt szarvasmarhák tejére vonatkozóan.

Ezt a tej maradékanyag-kiürülési vizsgálatot nem a fent említett CVMP iránymutatással (EMA/CVMP/473/1998) összhangban végezték el. Csak 8 állatot vizsgáltak, és a 3 µg/kg LOQ megközelíti a 4 µg/kg MRL értéket. Az alkalmazott TTSC megközelítés azonban figyelembe veszi a kis mintaméretből adódó bizonytalanságot, mivel tolerancia határértékeken alapszik (egy kisebb mintaméret nagyobb tolerancia határértékeket eredményez). Ezenkívül a TTSC megközelítés információként csak a megfigyelés MRL-hez való viszonyát használja, azaz, hogy a megfigyelés az MRL érték alatt van-e, vagy meghaladja azt, és nem támaszkodik a megfigyelés pontos értékére. Következésképpen a LOQ és az MRL közelsége nem tekinthető kritikusnak e megközelítés szempontjából. Ezért a 108 órás (4,5 napos) várakozási időt a szarvasmarha tejére vonatkozóan elfogadhatónak tekintették.

Maradékanyag-kiürülés juhtej esetében

Juhtejre nem szolgáltatott maradékanyagra vonatkozó adatokat, és javaslatot tettek a terméktájékoztatóba való nyilatkozat beillesztésére annak kizárására, hogy emberi fogyasztásra szánt tejet termelő juhokban felhasználják.

A kevésbé elterjedt alkalmazások vagy kevésbé jelentős fajok (MUMS)/korlátozott piac állatgyógyászati készítményeinek biztonsági és maradékanyagára vonatkozó CVMP irányelv (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 – Rev.1)⁴ rendelkezést tartalmaz a tej várakozási idejének extrapolálására jelentősebb fajokról kevésbé jelentős fajokra, vagyis ebben az esetben a szarvasmarha tejéről a juhtejre. Azonban emellett, hogy az ezen betérjesztési eljárás tárgyát képező állatgyógyászati készítményeknél nem állnak rendelkezésre termékspecifikus maradékanyagra vonatkozó adatok juhtejre, a CVMP MRL összefoglaló jelentésében sem találhatók farmakokinetikai és maradékanyag-kiürülési adatok az amoxicillinre⁵ vonatkozóan a fajok közötti farmakokinetika vagy maradékanyag összehasonlítására. Ezért a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy nem lehetséges a juhtej biztonságos élelmezésegészségügyi várakozási idejét meghatározni az ezen betérjesztési eljárásban részt vevő állatgyógyászati készítmények esetében.

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

Felkérték a CVMP-t, hogy vizsgálja felül a Betamox LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció és kapcsolódó nevek, illetve generikus készítményeik rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatait, és javasoljon megfelelő élelmezésegészségügyi várakozási időt (tej, hús és belsőség) a kezelt szarvasmarhák, juhok és sertések esetében.

Az előnyök értékelése

Noha az érintett termékek szarvasmarhákban, juhokban és sertésekben kifejtett hatékonyságát ezen betérjesztés részeként nem értékelték kifejezetten, az értékelés alatt álló termékeket hatékonyak tekintik.

Kockázatértékelés

A jelen betérjesztési eljárásban nem vizsgálták az érintett állatgyógyászati készítmények minőségét, a célállatfajok biztonságát, a fogyasztók biztonságát, valamint a környezeti kockázatot. Ezenkívül a

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](#)

generikus termékek esetében nem vizsgálták a bioekvivalenciát, amelyet a vonatkozó forgalombahozatali engedélyezési eljárások keretében már értékelték.

A szarvasmarha, juh és sertés esetében engedélyezett élelmezésegészségügyi várakozási idő tekintetében kockázatot állapítottak meg. Az élelmezésegészségügyi várakozási idő egyes termékeknel nem elegendő ahhoz, hogy az amoxicillin maradékanyagok szintje az ehető szövetekben és a tejben a megfelelő MRL-ek alatt legyen, ami kockázatot jelent a fogyasztók számára.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

A rendelkezésre álló adatok alapján intramuszkuláris alkalmazást követően felülvizsgált élelmezésegészségügyi várakozási időt állapították meg a Betamox LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció és kapcsolódó nevek, illetve generikus készítményeikre vonatkozóan:

Szarvasmarha

Hús és belsőség: 39 nap

Tej: 108 óra (4,5 nap)

Sertés

Hús és belsőség: 42 nap

Juh

Hús és belsőség: 29 nap

Tej: Alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő juhoknál nem engedélyezett

Nem nyújtottak be biztonságos élelmezésegészségügyi várakozási időt alátámasztó adatokat szubkután vagy egyéb beadási módra vonatkozóan. Ezért a terméktájékoztatóban világosan meg kell határozni, hogy csak az intramuszkuláris alkalmazás engedélyezett élelmiszer-előállítás céljából tartott fajoknál.

Ezen túlmenően szarvasmarhánál a maximális injekciós térfogatot injekciózási helyenként 15 ml-re, juhok és sertések esetében 4 ml-re kell korlátozni.

Ezeket az intézkedéseket megfelelőnek tartották a fogyasztók biztonságának szavatolására.

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

A betérjesztési ok és a rendelkezésre álló adatok megfontolása alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a szarvasmarhák, juhok és sertések esetében alkalmazott élelmezésegészségügyi várakozási időt az ajánlások szerint módosítani kell, és a maximális beadható mennyiséget korlátozni kell a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében.

Az állatgyógyászati Betamox LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció és kapcsolódó nevek, illetve generikus készítményeik általános előny-kockázat profilja továbbra is kedvező, amennyiben foganatosítják a terméktájékoztató javasolt változtatásait.

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóját, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatok alapján a CVMP úgy ítélte meg, hogy a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében a kezelt szarvasmarhákból, juhokból és kecskékből származó tejre, húsról és belsőségre vonatkozó élelmezésegészségügyi várakozási időket módosítani kell;
- a rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatok alapján a CVMP úgy ítélte meg, hogy az injekció beadásának mennyiségét korlátozni kell;
- a CVMP úgy vélte, hogy a jelen beterjesztés által érintett állatgyógyászati készítmények általános előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató módosításai mellett;

a CVMP javasolta az I. mellékletben megnevezett Betamox LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció és kapcsolódó nevek, illetve generikus készítményeik forgalombahozatali engedélyeinek módosítását, amelyekhez az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója, címkeszöveg és használati utasítás a III. mellékletben szerepel.

III. melléklet

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója, a címkeszöveg és a használati utasítás érintett részeinek módosításai

Az érintett fajokra vonatkozó alábbi megfogalmazást kell használni, ha a szarvasmarhát, juhot és/vagy sertést célállatfajként már korábban engedélyezték:

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

...

Szarvasmarha, juh és sertés - Csak intramuszkuláris injekcióval alkalmazandó.

...

A dózis térfogata egyenértékű 1 ml/10 ttkg-mal. Ha a dózis térfogata meghaladja a 15 ml-t szarvasmarha és 4 ml-t juh és sertés esetében, akkor a dózist több részletben, két vagy több helyre kell beadni.

...

4.11 Élelmezésegészségügyi várakozási idő(k)

Szarvasmarha:

Hús és belsőség: 39 nap

Tej: 108 óra (4,5 nap)

Sertés:

Hús és belsőség: 42 nap

Juh:

Hús és belsőség: 29 nap

Tej: Alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő juhoknál nem engedélyezett.

Címkeszöveg

7. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

...

Szarvasmarha, juh és sertés - Csak intramuszkuláris injekcióval alkalmazandó.

...

A dózis térfogata egyenértékű 1 ml/10 ttkg-mal. Ha a dózis térfogata meghaladja a 15 ml-t szarvasmarha és 4 ml-t juh és sertés esetében, akkor a dózist több részletben, két vagy több helyre kell beadni

...

8. ÉLELMEZÉSEGSZÉSGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)
--

Szarvasmarha:

Hús és belsőség: 39 nap

Tej: 108 óra (4,5 nap)

Sertés:

Hús és belsőség: 42 nap

Juh:

Hús és belsőség: 29 nap

Tej: Alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő juhoknál nem engedélyezett.

Használati utasítás

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

...

Szarvasmarha, juh és sertés - Csak intramuszkuláris injekcióval alkalmazandó.

...

A dózis térfogata egyenértékű 1 ml/10 ttkg-mal. Ha a dózis térfogata meghaladja a 15 ml-t szarvasmarha és 4 ml-t juh és sertés esetében, akkor a dózist több részletben, két vagy több helyre kell beadni.

...

ÉLELMEZÉSEGSZÉSGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Szarvasmarha:

Hús és belsőség: 39 nap

Tej: 108 óra (4,5 nap)

Sertés:

Hús és belsőség: 42 nap

Juh:

Hús és belsőség: 29 nap

Tej: Alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő juhoknál nem engedélyezett.