

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, della via di somministrazione e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting- Injektionssuspension für Tiere	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Austria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Belgio	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Bulgaria	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Bulgaria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Croazia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Croazia	GENERA d.d. Svetonedeljska cesta 2 Kalinovica 10436 Rakov Potok Croatia	Simivet retard, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Cipro	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Cipro	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Repubblica Ceca	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Danimarca	ScanVet Animal Health A/S Kongevej 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Danimarca	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Estonia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Finlandia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Finlandia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Francia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Germania	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Grecia	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Grecia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Ungheria	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.	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Ungheria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Ungheria	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Irlanda	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Irlanda	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Italia	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	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Italia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Lettonia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Lettonia	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	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Lituania	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, kiaulėms, avims, šunims ir katėms	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Lituania	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Norvegia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Paesi Bassi	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Polonia	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Polonia	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Polonia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Portogallo	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Portogallo	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Romania	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Romania	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Slovacchia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Slovacchia	Zoetis Česká republika, s.r.o náměstí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Slovacchia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Slovenia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Slovenia	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Spagna	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Svezia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Regno Unito	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Regno Unito	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo
Regno Unito	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicillina triidrato	150 mg/ml	Sospensione iniettabile	Bovini, ovini, suini, cani, gatti	Uso intramuscolare e/o sottocutaneo

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Sintesi generale della valutazione scientifica di Betamox LA 150 mg/ml sospensione iniettabile e denominazioni associate, e relativi prodotti generici (vedere Allegato I)

1. Introduzione

L'amoxicillina è un antibiotico ad ampio spettro della famiglia dei beta-lattamici appartenente al gruppo delle aminopenicilline. Questo principio attivo possiede un'attività battericida tempo-dipendente e agisce contro i microrganismi Gram-positivi e alcuni Gram-negativi.

Betamox LA 150 mg/ml sospensione iniettabile (d'ora in avanti "Betamox LA") e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, sono sospensioni iniettabili che contengono 150 mg di amoxicillina (sotto forma di amoxicillina triidrata) in 1 ml per l'uso nei bovini, negli ovini, nei suini, nei cani e nei gatti. La dose raccomandata è di 15 mg di amoxicillina per kg di peso corporeo da ripetere, se necessario, dopo 48 ore.

Ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE è stata presentata una domanda generica per l'autorizzazione all'immissione in commercio in base alla procedura decentrata (UK/V/0681/001/DC) per il medicinale veterinario Trymox LA 150 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti, con il Regno Unito come Stato membro di riferimento. Il prodotto di riferimento europeo è Betamox LA, che è autorizzato in diversi Stati membri dell'Unione europea da decenni (ad esempio, dal 1986 nel Regno Unito).

In base alla similarità della formulazione tra il prodotto di riferimento Betamox LA e il prodotto generico Trymox LA 150 mg/ml sospensione iniettabile, al prodotto generico è stato applicato il tempo di attesa del prodotto di riferimento. Non sono stati forniti dati sulla deplezione dei residui per il prodotto generico. Considerando che il prodotto di riferimento e il prodotto generico sono qualitativamente e quantitativamente simili per quanto riguarda il principio attivo e gli eccipienti, è stata accettata la bioequivalenza.

Nel corso della valutazione, lo Stato membro di riferimento ha presentato alcuni riassunti dei dati sulla deplezione dei residui su cui si sono basati i tempi di attesa del prodotto di riferimento. Nell'ambito di tali studi sulla deplezione dei residui, tuttavia, nessun animale ha ricevuto il volume massimo di iniezione di 20 ml per sito di iniezione menzionato nelle informazioni sul prodotto.

Nell'ambito della procedura decentrata, lo Stato membro di riferimento ha riesaminato il tempo di attesa del prodotto di riferimento e ha dichiarato che per carne e visceri di tutte le specie il fattore di sicurezza aggiunto è stato aumentato dal 10 % al 30 % per compensare il basso peso corporeo degli animali.

Il volume di 20 ml per sito di iniezione comporta una dose dalle 2 alle 6 volte maggiore nel sito di iniezione per i medicinali veterinari rispetto alle dosi testate negli studi sulla deplezione dei residui. Il prodotto inoltre è una formulazione oleosa, che pertanto comporta un riassorbimento lento e una possibile ritenzione dei residui nei siti di iniezione. Inoltre, poiché la deplezione nel sito di iniezione è influenzata sia dalla dose sia dal volume di iniezione, una dose maggiore potrebbe influenzare le reazioni nel sito di iniezione (danno tissutale) e comportare variazioni nel rapporto superficie/massa e uno spostamento della deplezione verso una cinetica di ordine zero. Normalmente, tale evento comporta un rallentamento del riassorbimento dal sito di iniezione. La Germania ha ritenuto che l'aggiunta di un fattore di sicurezza per tenere conto dell'aumento della dose e del volume previsti nel sito di iniezione quindi non fosse adeguata e che senza un limite del volume di iniezione ai volumi trattati dagli studi sulla deplezione dei residui non sia possibile assicurare la sicurezza dei consumatori.

Inoltre, è stato notato che esistevano differenze per Betamox LA tra i tempi di attesa stabiliti per i bovini, gli ovini e i suini negli Stati membri. La Germania ha pertanto ritenuto necessario deferire la questione al CVMP nell'interesse della salute degli animali e della tutela della sicurezza dei consumatori nell'Unione.

La Germania ha invitato il CVMP a riesaminare tutti i dati sulla deplezione dei residui disponibili per Betamox LA 150 mg/ml sospensione iniettabile e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, e a raccomandare tempi di attesa adeguati per i bovini, gli ovini e i suini trattati. Al CVMP è stato anche chiesto di considerare se sono possibili altre misure di gestione del rischio per i medicinali veterinari in questione (ad esempio, limitazione del volume iniettato per sito di iniezione).

2. Discussione dei dati disponibili

Composizione qualitativa e quantitativa

Sono state ricevute informazioni sulla composizione dei prodotti interessati. Data l'affinità delle formulazioni, si prevede che tutte le formulazioni abbiano lo stesso comportamento rispetto all'assorbimento nel sito di iniezione. Di conseguenza, il CVMP ha ritenuto di poter applicare un tempo di attesa comune a tutti i medicinali veterinari interessati dalla presente procedura di deferimento.

Dati sulla deplezione dei residui

Deplezione dei residui nella carne e nei visceri di bovini

L'insieme di dati conteneva un progetto che consisteva di tre studi sulla deplezione dei residui condotti nel 1995, considerati esclusivamente di valore storico e informativo, nonché di uno studio recente, condotto nel 2019, che è in conformità con le linee guida attuali ed è stato utilizzato per la determinazione del tempo di attesa.

Nell'ambito di questo studio della deplezione dei residui conforme alla BPL, venti bovini di razze miste (10 maschi e 10 femmine) tra i 9 e i 13 mesi di età e con un peso corporeo tra i 269 e i 371 kg sono stati allocati in cinque gruppi di quattro animali ciascuno (due maschi e due femmine). È stato somministrato Betamox LA con un'iniezione intramuscolare nel collo e nella groppa alla dose raccomandata di 15 mg di amoxicillina per kg di peso corporeo (ossia 1 ml di prodotto per 10 kg di peso corporeo) in due occasioni, con un intervallo di somministrazione di 48 ore. Il volume massimo della dose era di 15 ml per sito di iniezione, quindi ogni animale ha ricevuto almeno due iniezioni.

Gli animali sono stati macellati 6, 12, 18, 24 e 30 giorni dopo l'ultima somministrazione intramuscolare. Sono stati raccolti campioni di tessuto (muscolo lombare, fegato, grasso perirenale, rene e sito di iniezione [centro e zone circostanti]) e analizzati con un sistema convalidato di cromatografia liquida abbinata a spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS), con un limite inferiore di quantificazione di 20 ng/g per tutti i tessuti.

Tutti i campioni di siti non sottoposti a iniezione (muscolo lombare, fegato, grasso perirenale e rene) raccolti in tutti i momenti di macellazione contenevano concentrazioni di amoxicillina al di sotto del limite inferiore di quantificazione (20 ng/g). I campioni dei siti di iniezione mostravano residui oltre il valore del limite massimo di residui (MRL) di 50 µg/kg nei giorni 6, 12, 18 e 24 dopo la somministrazione; nel giorno 30 dopo la somministrazione tutti i livelli erano inferiori all'MRL.

Il sito di iniezione è stato ritenuto il tessuto determinante per il calcolo del tempo di attesa con concentrazioni di residui superiori all'MRL fino al giorno 24 dopo la somministrazione. Un campione nei giorni 12 e 24 ha mostrato una concentrazione di residui significativamente superiore nel campione della zona circostante rispetto al campione del centro. In base alla linea guida del CVMP sui residui nel

sito di iniezione (EMA/CVMP/542/2003) ⁽¹⁾, in tal caso il punto non deve essere incluso nei calcoli statistici e si potrebbe invece seguire un approccio alternativo. In base ai dati complessivi disponibili, il CVMP ha concluso che si debba adottare l'approccio alternativo descritto nella linea guida del CVMP sulla determinazione dei tempi di attesa per i tessuti commestibili (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) ⁽²⁾, al quale aggiungere un intervallo di sicurezza del 30 %, che comporterebbe un tempo di attesa per carne e visceri di bovini di 39 giorni.

Inoltre, per la somministrazione intramuscolare, il CVMP ha concluso che il volume massimo di iniezione per sito nei bovini debba essere limitato a 15 ml (ossia il volume massimo testato).

Deplezione dei residui nella carne e nei visceri di ovini

L'insieme di dati conteneva un progetto che consisteva di tre studi sulla deplezione dei residui condotti nel 1995, considerati esclusivamente di valore storico e informativo, nonché di uno studio recente, condotto nel 2019, che è in conformità con le linee guida attuali ed è stato utilizzato per la determinazione del tempo di attesa.

Nell'ambito di questo studio della deplezione dei residui conforme alla BPL, trenta ovini di razze miste (15 maschi e 15 femmine) di 5 mesi d'età circa e con un peso corporeo tra 36,0 e 47,4 kg sono stati allocati in cinque gruppi di sei animali ciascuno (tre maschi e tre femmine). È stato somministrato Betamox LA con un'iniezione intramuscolare nel collo e nella groppa alla dose raccomandata di 15 mg di amoxicillina per kg di peso corporeo (ossia 1 ml di prodotto per 10 kg di peso corporeo) in due occasioni, con un intervallo di somministrazione di 48 ore. Il volume massimo della dose era di 4 ml per sito di iniezione, quindi ogni animale ha ricevuto almeno due iniezioni.

Gli animali sono stati macellati nei giorni 8, 16, 24, 32 e 40 dopo l'ultima somministrazione intramuscolare. Sono stati raccolti campioni di tessuto (muscolo lombare, fegato, grasso perirenale, rene e sito di iniezione [centro e zone circostanti]) e analizzati utilizzando un sistema LC-MS/MS convalidato, con un limite inferiore di quantificazione di 20 ng/g per tutti i tessuti.

Tutti i campioni di siti non sottoposti a iniezione (muscolo lombare, fegato, grasso perirenale e rene) e la zona circostante del sito di iniezione raccolti in tutti i momenti di macellazione contenevano concentrazioni di amoxicillina al di sotto del limite inferiore di quantificazione (20 ng/g). I campioni dei siti di iniezione mostravano residui superiori all'MRL nei giorni 8 e 16 dopo la somministrazione. Dal giorno 24 in poi, tutte le concentrazioni di residui erano al di sotto dell'MRL.

Il sito di iniezione è stato ritenuto il tessuto determinante per il calcolo del tempo di attesa con concentrazioni di residui superiori all'MRL fino al giorno 16 dopo la somministrazione. Poiché non c'erano sufficienti punti temporali con valori di residui misurati, non è possibile utilizzare l'approccio statistico; sarebbe invece adeguato l'approccio alternativo descritto nella linea guida del CVMP summenzionata (EMA/CVMP/SWP/735325/2012). In base ai dati complessivi disponibili, il CVMP ha concluso che si debba adottare l'approccio alternativo, al quale aggiungere un intervallo di sicurezza del 20 %, che comporterebbe un tempo di attesa per carne e visceri di ovini di 29 giorni.

Inoltre, per la somministrazione intramuscolare, il CVMP ha concluso che il volume massimo di iniezione per sito negli ovini debba essere limitato a 4 ml (ossia il volume massimo testato).

Deplezione dei residui nella carne e nei visceri di suini

L'insieme di dati conteneva un progetto che consisteva di tre studi sulla deplezione dei residui condotti nel 1995, considerati esclusivamente di valore storico e informativo, nonché di uno studio recente,

⁽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](#)

condotto nel 2019, che è in conformità con le linee guida attuali ed è stato utilizzato per la determinazione del tempo di attesa.

Nell'ambito di questo studio della deplezione dei residui conforme alla BPL, trenta suini di razze miste (15 maschi e 15 femmine) di 3 mesi d'età circa e con un peso corporeo tra 51,8 e 69,2 kg sono stati allocati in cinque gruppi di sei animali ciascuno (tre maschi e tre femmine). È stato somministrato Betamox LA con un'iniezione intramuscolare nel collo e nella groppa alla dose raccomandata di 15 mg di amoxicillina per kg di peso corporeo (ossia 1 ml di prodotto per 10 kg di peso corporeo) in due occasioni, con un intervallo di somministrazione di 48 ore. Il volume massimo della dose era di 4 ml per sito di iniezione, quindi ogni animale ha ricevuto almeno due iniezioni.

Gli animali sono stati macellati nei giorni 8, 16, 24, 32 e 40 dopo l'ultima somministrazione intramuscolare. Sono stati raccolti campioni di tessuto (muscolo lombare, fegato, grasso con cute, rene e sito di iniezione [centro e zone circostanti]) e analizzati utilizzando un sistema LC-MS/MS convalidato, con un limite inferiore di quantificazione di 20 ng/g per tutti i tessuti.

In tutti i siti di iniezione non sottoposti a iniezione (muscolo lombare, fegato, rene e grasso con cute), le concentrazioni di amoxicillina erano al di sotto del limite inferiore di quantificazione (20 ng/g) in tutti i punti temporali. I campioni dei siti di iniezione mostravano residui superiori all'MRL nei giorni 8 e 16 dopo la somministrazione. Dal giorno 24 in poi, tutte le concentrazioni di residui erano al di sotto dell'MRL.

Il sito di iniezione è stato ritenuto il tessuto determinante per il calcolo del tempo di attesa con concentrazioni di residui superiori all'MRL fino al giorno 16 dopo la somministrazione. Tuttavia, il giorno 8 tre campioni della zona circostante mostravano concentrazioni di residui superiori rispetto al campione corrispondente del centro e il giorno 24 due campioni della zona circostante mostravano una concentrazione di residui superiore rispetto al campione corrispondente del centro. In base alla linea guida summenzionata del CVMP sui residui nel sito di iniezione (EMA/CVMP/542/2003), in tal caso il punto non deve essere incluso nei calcoli statistici e si potrebbe invece seguire un criterio alternativo. In base ai dati complessivi disponibili, il CVMP ha concluso che si debba adottare il criterio alternativo descritto nella linea guida del CVMP summenzionata (EMA/CVMP/SWP/735325/2012), al quale aggiungere un intervallo di sicurezza del 30 %, che comporterebbe un tempo di attesa per carne e visceri di suini di 42 giorni.

Inoltre, per la somministrazione intramuscolare, il CVMP ha concluso che il volume massimo di iniezione nei suini debba essere limitato a 4 ml (ossia il volume massimo testato).

Dati sulla deplezione dei residui nel latte vaccino

È stato presentato uno studio della deplezione dei residui conforme alla BPL e alla garanzia di qualità condotto nel 1993, nel quale sono state utilizzate otto vacche di razza frisona di 3-8 anni d'età e con un intervallo di peso corporeo di 480-620 kg. È stato somministrato Betamox LA per via intramuscolare alla dose di 15 mg di amoxicillina per kg di peso corporeo (ossia 1 ml di prodotto per 10 kg di peso corporeo) in due occasioni, a 48 ore di distanza. Il volume di dose massimo per sito di iniezione è stato di 20 ml e per ciascun animale sono stati utilizzati 3-4 siti. Le vacche sono state munte due volte al giorno, con un intervallo di 10-14 ore. Dalla produzione totale di latte di ciascun animale sono stati prelevati campioni di latte per 5 giorni e analizzati con un saggio microbiologico con un limite di quantificazione di 0,003 µg/ml.

Le concentrazioni di residui erano inferiori al limite di quantificazione dal punto temporale di 72 ore in avanti. In base al metodo del tempo di concentrazione sicura o "Time to safe concentration (TTSC)" descritto nella nota orientativa del CVMP per la determinazione dei tempi di attesa nel latte

(EMA/CVMP/473/98) ⁽³⁾, è stato proposto un tempo di attesa pari a 9 mungiture, ossia di 108 ore (4,5 giorni), per il latte di bovini trattati.

Questo studio della deplezione dei residui nel latte non è stato condotto in conformità con la linea guida del CVMP summenzionata (EMA/CVMP/473/1998). Sono stati utilizzati solo 8 animali e il limite di quantificazione di 3 µg/kg è vicino al valore dell'MRL di 4 µg/kg. Tuttavia, l'approccio TTSC adottato prende in considerazione l'incertezza dovuta alla scarsa dimensione del campione, poiché si basa sui limiti di tolleranza (un campione di dimensioni inferiori comporta limiti di tolleranza maggiori). Inoltre, l'approccio TTSC utilizza questa informazione solo se le osservazioni sono al di sopra o al di sotto dell'MRL, ma non fa affidamento sul valore esatto di un'osservazione. Di conseguenza, la prossimità del limite di quantificazione all'MRL non è ritenuta critica per questo approccio. Pertanto, è stato ritenuto accettabile un tempo di attesa di 108 ore (4,5 giorni) per il latte vaccino.

Deplezione dei residui nel latte ovino

Non sono stati forniti dati sui residui per il latte ovino ed è stata avanzata una proposta per inserire nelle informazioni sul prodotto una dichiarazione al fine di escludere l'uso negli ovini che producono latte per consumo umano.

La linea guida del CVMP sui requisiti dei dati relativi alla sicurezza e ai residui per i medicinali veterinari farmaceutici destinati a un uso minore o a specie minori (MUMS)/mercato limitato (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) ⁽⁴⁾ contiene una disposizione per l'estrapolazione del tempo di attesa del latte da specie principali a specie minori, in questo caso da latte vaccino a latte ovino. Tuttavia, oltre all'assenza di dati sulla deplezione dei residui specifici per il prodotto nel latte ovino per i medicinali veterinari interessati da questa procedura di deferimento, non sono disponibili dati farmacocinetici né dati sulla deplezione dei residui nella relazione di sintesi del CVMP sull'MRL per l'amoxicillina ⁽⁵⁾ al fine di confrontare la farmacocinetica o i residui tra le specie. Pertanto, il CVMP ha concluso che non è stato possibile stabilire un tempo di attesa sicuro per il latte ovino per i medicinali veterinari interessati in questa procedura di deferimento.

3. Valutazione rischio/beneficio

Introduzione

È stato chiesto al CVMP di esaminare tutti i dati disponibili sulla deplezione dei residui per il medicinale veterinario Betamox LA 150 mg/ml sospensione iniettabile e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, e di raccomandare tempi di attesa adeguati (in merito a latte, carne e visceri) per bovini, ovini e suini trattati.

Valutazione del beneficio

Anche se l'efficacia dei prodotti interessati nei bovini, negli ovini e nei suini non è stata valutata in modo specifico nell'ambito di questo deferimento, i prodotti in esame sono considerati efficaci.

Valutazione del rischio

La qualità, la sicurezza degli animali di destinazione, la sicurezza degli utilizzatori e il rischio ambientale per i medicinali veterinari interessati non sono stati valutati nella presente procedura di deferimento. Inoltre, non è stata effettuata la valutazione della bioequivalenza dei prodotti generici,

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

⁽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](#)

poiché era già stata svolta nell'ambito delle rispettive procedure per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

È stato individuato un rischio per quanto riguarda la durata dei tempi di attesa autorizzati per i bovini, gli ovini e i suini che, per alcuni prodotti, potrebbe non essere sufficiente a consentire ai residui di amoxicillina di scendere al di sotto dei rispettivi MLR nei tessuti edibili e nel latte, mettendo così a rischio i consumatori.

Misure di gestione o mitigazione del rischio

In base ai dati a disposizione, i tempi di attesa rivisti per Betamox LA 150 mg/ml sospensione iniettabile, denominazioni associate e relativi prodotti generici, sono stati stabiliti in seguito all'uso intramuscolare:

Bovini

Carne e visceri: 39 giorni

Latte: 108 ore (4,5 giorni)

Suini

Carne e visceri: 42 giorni

Ovini

Carne e visceri: 29 giorni

Latte: Non è autorizzato l'uso in ovini che producono latte per il consumo umano.

Non sono stati presentati dati a supporto di un tempo di attesa sicuro in seguito alla somministrazione sottocutanea o per qualsiasi altra via. Pertanto, nelle informazioni sul prodotto deve essere dichiarato chiaramente che solo l'uso intramuscolare è approvato per le specie destinate alla produzione alimentare.

Inoltre, il volume massimo di iniezione per sito di iniezione deve essere limitato a 15 ml per i bovini e a 4 ml per gli ovini e i suini.

Queste misure sono state considerate adeguate a garantire la sicurezza dei consumatori.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischio/beneficio

Dopo aver esaminato i motivi del deferimento e i dati disponibili, il CVMP ha concluso che i tempi di attesa per bovini, ovini e suini debbano essere modificati come raccomandato e che il volume massimo di iniezione debba essere limitato per garantire la sicurezza dei consumatori.

Il rapporto rischio/beneficio complessivo dei medicinali veterinari Betamox LA 150 mg/ml sospensione iniettabile e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, rimane favorevole, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto.

Motivi per la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

Considerando che:

- sulla base dei dati disponibili sulla deplezione dei residui, il CVMP ha considerato che i tempi di attesa per latte, carne e visceri derivanti da bovini, ovini e suini trattati debbano essere modificati per garantire la sicurezza dei consumatori;

- sulla base dei dati disponibili sulla deplezione dei residui, il CVMP ha ritenuto necessaria una limitazione dei volumi di iniezione;
- il CVMP ha considerato favorevole il rapporto rischio/beneficio complessivo dei medicinali ai sensi di questa procedura, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto;

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Betamox LA 150 mg/ml sospensione iniettabile e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, come citato nell'allegato I, per i quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo sono riportati nell'allegato III.

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

Se le specie bovine, ovine e/o suine sono già state approvate come specie di destinazione, deve essere utilizzata la seguente dicitura in riferimento alle specie pertinenti:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.9 Posologia e via di somministrazione

...

Bovini, ovini e suini: solo per iniezione intramuscolare.

...

Il volume della dose equivale a 1 ml per 10 kg di peso corporeo. Se il volume della dose supera i 15 ml nei bovini e i 4 ml negli ovini e nei suini, deve essere suddiviso e iniettato in due o più siti.

...

4.11 Tempo(i) di attesa

Bovini:

Carne e visceri: 39 giorni

Latte: 108 ore (4,5 giorni)

Suini:

Carne e visceri: 42 giorni

Ovini:

Carne e visceri: 29 giorni

Latte: Non è autorizzato l'uso in animali che producono latte per il consumo umano.

Etichettatura

7. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

...

Bovini, ovini e suini: solo per iniezione intramuscolare.

...

Il volume della dose equivale a 1 ml per 10 kg di peso corporeo. Se il volume della dose supera i 15 ml nei bovini e i 4 ml negli ovini e nei suini, deve essere suddiviso e iniettato in due o più siti

...

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Bovini:

Carne e visceri: 39 giorni

Latte: 108 ore (4,5 giorni)

Suini:

Carne e visceri: 42 giorni

Ovini:

Carne e visceri: 29 giorni

Latte: Non è autorizzato l'uso in animali che producono latte per il consumo umano.

Foglietto illustrativo

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

...

Bovini, ovini e suini: solo per iniezione intramuscolare.

...

Il volume della dose equivale a 1 ml per 10 kg di peso corporeo. Se il volume della dose supera i 15 ml nei bovini e i 4 ml negli ovini e nei suini, deve essere suddiviso e iniettato in due o più siti.

...

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Bovini:

Carne e visceri: 39 giorni

Latte: 108 ore (4,5 giorni)

Suini:

Carne e visceri: 42 giorni

Ovini:

Carne e visceri: 29 giorni

Latte: Non è autorizzato l'uso in animali che producono latte per il consumo umano.