

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir registruotojų valstybėse narėse sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Austrija	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting- Injektionssuspension für Tiere	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Austrija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Belgija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Bulgarija	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Bulgarija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Kroatija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Kroatija	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	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Kipras	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Kipras	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Čekija	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Danija	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Danija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Estija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Suomija	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Suomija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Prancūzija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Vokietija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Graikija	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Graikija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Vengrija	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.	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Vengrija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Vengrija	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Airija	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda

ES / EEE valstybē narē	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Airija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Italija	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini, cani e gatti	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės, šunys, katės.	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Italija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Latvija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda

ES / EEE valstybē narē	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Latvija	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinē suspensija	Galvijai, avys, kiaulēs, šunys, katēs	Leisti i raumenis ir (arba) po oda
Lietuva	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml, injekcinē suspensija galvijams, kiaulēms, avims, šunims ir katēms	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinē suspensija	Galvijai, avys, kiaulēs, šunys, katēs	Leisti i raumenis ir (arba) po oda
Lietuva	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinē suspensija	Galvijai, avys, kiaulēs, šunys, katēs	Leisti i raumenis ir (arba) po oda
Norvegija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinē suspensija	Galvijai, avys, kiaulēs, šunys, katēs	Leisti i raumenis ir (arba) po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Nyderlandai	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Lenkija	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Lenkija	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Lenkija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Portugalija	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Portugalija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Rumunija	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Rumunija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Slovakija	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Slovakija	Zoetis Česká republika, s.r.o náměstí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspenzija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Slovakija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspenzija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Slovėnija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspenzija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Slovėnija	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspenzija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Ispanija	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Švedija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Jungtinė Karalystė	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys	Leisti į raumenis ir (arba) po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Jungtinė Karalystė	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda
Jungtinė Karalystė	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicilino trihidratas	150 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis ir (arba) po oda

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą

Betamox LA 150 mg/ml injekcinės suspensijos ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Amoksicilinas yra aminopenicilinams priskiriamas plataus veikimo spektro β -laktamų grupės antibiotikas. Ši veiklioji medžiaga turi nuo laiko priklausomą baktericidinį poveikį ir veikia gramteigiamus ir kai kuriuos gramneigiamus mikroorganizmus.

Betamox LA 150 mg/ml injekcinė suspensija (toliau – Betamox LA) ir susiję pavadinimai bei jų generiniai atitikmenys – tai galvijams, avims, kiaulėms, šunims ir katėms skirtos injekcinės suspensijos, kurių viename mililitre yra 150 mg amoksicilino (amoksicilino trihidrato pavidalu). Rekomenduojama dozė yra 15 mg amoksicilino/kg kūno svorio, jei būtina, šią dozę pakartotinai sušvirkščiant po 48 valandų.

Paraiška pateikta vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalimi, t. y. pateikta paraiška gauti generinio veterinarinio vaisto, Trymox LA 150 mg/ml injekcinės suspensijos galvijams, avims, kiaulėms, šunims ir katėms, registracijos pažymėjimą pagal decentralizuotą procedūrą, kurioje Jungtinė Karalystė dalyvavo kaip referencinė valstybė narė (UK/V/0681/001/DC). Europoje įregistruotas referencinis vaistas yra Betamox LA, kuris įregistruotas keliose ES valstybėse narėse jau kelis dešimtmečius (pvz., Jungtinėje Karalystėje – nuo 1986 m.).

Remiantis referencinio vaisto Betamox LA ir generinio vaisto Trymox LA 150 mg/ml injekcinės suspensijos sudėties ir farmacinės formos panašumu, generiniam vaistui taikyta referenciniam preparatui nustatyta išlauka. Jokių generinio vaisto liekanų mažėjimo tyrimų duomenų nepateikta. Atsižvelgiant į tai, kad kokybinėms ir kiekybinėms veikliosios medžiagos ir pagalbinių medžiagų savybėmis referencinis ir generinis vaistai yra panašūs, buvo pripažinta, kad šie vaistai yra biologiškai ekvivalentiški.

Vertinimo procedūros metu referencinė valstybė narė pateikė kelias liekanų mažėjimo tyrimų duomenų suvestines, kuriomis remiantis buvo apskaičiuota referenciniam vaistui nustatyta išlauka. Tačiau atliekant šiuos liekanų mažėjimo tyrimus, nė vienam gyvūnui vienoje injekcijos vietoje nebuvo sušvirkštas didžiausias leidžiamas 20 ml kiekis, kaip nurodyta vaisto informaciniuose dokumentuose.

Decentralizuotos procedūros metu referencinė valstybė narė peržiūrėjo referenciniam vaistui nustatytą išlauką ir nurodė, kad, siekiant kompensuoti nedidelį gyvūnų kūno svorį, prie visų rūšių gyvūnų skerdienai ir subproduktams taikytinos išlaukos pridėtas saugumo koeficientas padidintas nuo 10 iki 30 proc.

Kai vienoje injekcijos vietoje suleidžiama 20 ml veterinarinio vaisto, jo dozė injekcijos vietoje yra 2–6 kartus didesnė už dozes, kurios buvo tiriamos atliekant liekanų mažėjimo tyrimus. Be to, šis vaistas yra aliejinis preparatas, kuris lėtai rezorbuojasi ir kurio liekanų galimai lieka injekcijos vietose. Be kita ko, kadangi vaisto liekanų mažėjimas injekcijos vietoje priklauso tiek nuo vaisto dozės, tiek nuo sušvirkšto vaisto kiekio, didesnė dozė gali paskatinti reakcijas injekcijos vietoje (audinių pažeidimą) ir lemti paviršiaus ploto ir masės santykio pokyčius, be to, liekanų koncentracija gali mažėti pagal nulinio laipsnio kinetiką. Paprastai dėl to vaistas lėčiau rezorbuojamas iš injekcijos vietos. Vokietija laikėsi nuomonės, kad dėl šios priežasties nepakanka prie išlaukos pridėti atitinkamą saugumo koeficientą, atsižvelgiant į numatytą didesnę vaisto dozę ar kiekį injekcijos vietoje, ir kad neįmanoma užtikrinti vartotojų saugumo neapribojus švirkščiamo vaisto kiekio iki kiekių, kurie buvo švirkščiami gyvūnams atliekant liekanų mažėjimo tyrimus.

Be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad skiriasi skirtingose valstybėse narėse nustatyti galvijams, avims ir kiaulėms taikytini Betamox LA išlaukos laikotarpiai. Todėl Vokietija laikėsi nuomonės, kad siekiant apsaugoti gyvūnų sveikatą ir užtikrinti vartotojų saugumą Sąjungoje, šį klausimą būtina perduoti Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP).

Vokietija paprašė CVMP peržiūrėti visus turimus Betamox LA 150 mg/ml injekcinės suspensijos ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų liekanų mažėjimo tyrimų duomenis ir rekomenduoti atitinkamus jais gydytiems galvijams, avims ir kiaulėms taikytinus išlaukos laikotarpius. Taip pat CVMP paprašyta apsvastyti, ar aptariamais veterinariniams vaistams galima taikyti kitas rizikos valdymo priemonės (pvz., ar galima apriboti vienoje injekcijos vietoje švirkščiamo vaisto kiekį).

2. Turimų duomenų aptarimas

Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Gauta informacija apie susijusių vaistų sudėtį. Kadangi jų sudėtis ir farmacinė forma labai panašios, manoma, kad injekcijos vietoje šie vaistai turėtų būti absorbuojami taip pat. Dėl šios priežasties CVMP laikėsi nuomonės, kad į šią kreipimosi procedūrą įtrauktiems veterinariniams vaistams būtų galima taikyti tokią pačią išlauką.

Liekanų mažėjimo tyrimų duomenys

Liekanų mažėjimas galvijų skerdienoje ir subproduktuose

Duomenų rinkinys buvo sudarytas iš projekto, kuris apėmė tris 1995 m. atliktus liekanų mažėjimo tyrimus, duomenų, kurie buvo vertinami tik kaip istorinio ir informacinio pobūdžio duomenys, taip pat iš neseniai, 2019 m. atlikto tyrimo, kuris atitinka šiuo metu patvirtintų gairių reikalavimus ir kuriuo remtasi nustatant išlauką, duomenų.

Atliekant šį geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimus atitinkantį liekanų mažėjimo tyrimą, dvidešimt negrynaveislių 9–13 mėnesių amžiaus galvijų (10 patinų ir 10 patelių), sveriančių 269–371 kg, buvo suskirstyti į penkias grupes po keturis gyvūnus (po du patinus ir dvi pateles). Du kartus 48 valandų intervalu galvijams į kaklo ir pasturgalio raumenis suleista Betamox LA, sušvirkščiant rekomenduojamą 15 mg amoksicilino/kg kūno svorio dozę (t. y. 1 ml vaisto/10 kg kūno svorio). Didžiausias vaisto kiekis, kurį buvo galima sušvirkšti vienoje vietoje, buvo 15 ml, kad kiekvienam gyvūnui būtų atliktos bent dvi injekcijos.

Gyvūnai buvo skerdžiami 6-ą, 12-ą, 18-ą, 24-ą ir 30-ą dieną po paskutinės injekcijos į raumenis. Audinių ėminiai (strėnų raumenų, kepenų, inkstus gaubiančių riebalų, inkstų ir injekcijos vietos (centrinės dalies ir aplinkinių audinių) buvo paimti ir ištirti naudojant patvirtintą skysčių chromatografijos ir dvigubosios masių spektrometrijos (angl. LCMS/MS) sistemą, apatinei kiekio nustatymo ribai (AKNR) visuose audiniuose siekiant 20 ng/g.

Visuose visais skerdimo momentais paimtuose ne injekcijos vietos (strėnų raumenų, kepenų, inkstus gaubiančių riebalų ir inkstų audinių) ėminiuose amoksicilino koncentracija nesiekė AKNR (20 ng/g). 6-ą, 12-ą, 18-ą ir 24-ą dieną po injekcijos liekanų koncentracija injekcijos vietos ėminiuose viršijo didžiausią leidžiamąją liekanų koncentraciją (DLLK) 50 µg/kg; 30-ą dieną liekanų koncentracija visuose ėminiuose buvo mažesnė už DLLK.

Injekcijos vietos audiniai buvo vertinami kaip audiniai, pagal kuriuose esančią liekanų koncentraciją turi būti skaičiuojama išlauka; liekanų koncentracija juose viršijo DLLK iki 24-os dienos po injekcijos. 12-ą ir 24-ą dieną liekanų koncentracija viename dūrio vietą supančių audinių ėminyje buvo reikšmingai didesnė nei centrinės injekcijos vietos dalies ėminyje. Remiantis CVMP gairėmis dėl liekanų

injekcijos vietoje (EMA/CVMP/542/2003)¹, tokiu atveju to laiko momento duomenys neturėtų būti įtraukiami į statistinius skaičiavimus ir galima taikyti kitą metodą. Remdamasis visais turimais duomenimis, CVMP priėjo prie išvados, kad turėtų būti taikomas kitas, CVMP gairėse dėl valgomiems audiniams taikytinų išlaukos laikotarpių nustatymo (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² aprašytas metodas ir prie apskaičiuotos išlaukos reikia pridėti 30 proc. saugumo laikotarpį; taigi, galvijų skerdienai ir subproduktams nustatyta 39 parų išlauka.

Be to, dėl injekcijos į raumenis CVMP priėjo prie išvados, kad reikia iki 15 ml (tai didžiausias tirtas vaisto kiekis) apriboti didžiausią vaisto kiekį, kurį galima sušvirkšti galvijams vienoje vietoje.

Liekanų mažėjimas avių skerdienoje ir subproduktuose

Duomenų rinkinys buvo sudarytas iš projekto, kuris apėmė tris 1995 m. atliktus liekanų mažėjimo tyrimus, duomenų, kurie buvo vertinami tik kaip istorinio ir informacinio pobūdžio duomenys, taip pat iš neseniai, 2019 m. atlikto tyrimo, kuris atitinka šiuo metu patvirtintų gairių reikalavimus ir kuriuo remtasi nustatant išlauką, duomenų.

Atliekant šį GLP reikalavimus atitinkantį liekanų mažėjimo tyrimą, trisdešimt negrynaveislių maždaug 5 mėnesių amžiaus avių (15 patinų ir 15 patelių), sveriančių 36,0–47,4 kg, buvo suskirstytos į penkias grupes po šešis gyvūnus (po tris patinus ir tris pateles). Du kartus 48 valandų intervalu avims į kaklo ir pasturgalio raumenis buvo suleista Betamox LA, sušvirkščiant rekomenduojamą 15 mg amoksicilino/kg kūno svorio dozę (t. y. 1 ml vaisto/10 kg kūno svorio). Didžiausias vaisto kiekis, kurį buvo galima sušvirkšti vienoje vietoje, buvo 4 ml, kad kiekvienam gyvūnui būtų atliktos bent dvi injekcijos.

Gyvūnai buvo skerdžiami 8-ą, 16-ą, 24-ą, 32-ą ir 40-ą dieną po paskutinės injekcijos į raumenis. Audinių ėminiai (strėnų raumenų, kepenų, inkstus gaubiančių riebalų, inkstų ir injekcijos vietos (centrinės dalies ir aplinkinių audinių) buvo paimti ir ištirti naudojant patvirtintą LCMS/MS sistemą, AKNR visuose audiniuose siekiant 20 ng/g.

Visuose visais skerdimo momentais paimtuose ne injekcijos vietos (strėnų raumenų, kepenų, inkstus gaubiančių riebalų ir inkstų) ir dūrio vietą supančių audinių ėminiuose amoksicilino koncentracija nesiekė AKNR (20 ng/g). 8-ą ir 16-ą dieną po injekcijos vaisto liekanų koncentracija injekcijos vietos ėminiuose viršijo DLLK. Nuo 24-os dienos liekanų koncentracija visuose ėminiuose buvo mažesnė už DLLK.

Injekcijos vietos audiniai buvo vertinami kaip audiniai, pagal kuriuose esančią liekanų koncentraciją turi būti skaičiuojama išlauka; liekanų koncentracija juose viršijo DLLK iki 16-os dienos po injekcijos. Kadangi laiko momentų, kuriais buvo matuojama liekanų koncentracija, skaičius nepakankamas, negalima naudoti statistinio metodo ir reikia taikyti minėtose CVMP gairėse (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) aprašytą kitą metodą. Remdamasis visais turimais duomenimis, CVMP priėjo prie išvados, kad turi būti taikomas kitas metodas ir prie apskaičiuotos išlaukos reikia pridėti 20 proc. saugumo laikotarpį; taigi, avių skerdienai ir subproduktams nustatyta 29 parų išlauka.

Be to, dėl injekcijos į raumenis CVMP priėjo prie išvados, kad reikia iki 4 ml (tai didžiausias tirtas vaisto kiekis) apriboti didžiausią vaisto kiekį, kurį galima sušvirkšti avims vienoje vietoje.

Liekanų mažėjimas kiaulių skerdienoje ir subproduktuose

Duomenų rinkinys buvo sudarytas iš projekto, kuris apėmė tris 1995 m. atliktus liekanų mažėjimo tyrimus, duomenų, kurie buvo vertinami tik kaip istorinio ir informacinio pobūdžio duomenys, taip pat iš neseniai, 2019 m. atlikto tyrimo, kuris atitinka šiuo metu patvirtintų gairių reikalavimus ir kuriuo remtasi nustatant išlauką, duomenų.

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](#)

Atliekant šį GLP reikalavimus atitinkantį liekanų mažėjimo tyrimą, trisdešimt negrynaveislių maždaug 3 mėnesių amžiaus kiaulių (15 patinų ir 15 patelių), sveriančių 51,8–69,2 kg, buvo suskirstytos į penkias grupes po šešis gyvūnus (po tris patinus ir tris pateles). Du kartus 48 valandų intervalu kiaulėms į kaklo ir pasturgalio raumenis suleista Betamox LA, sušvirkščiant rekomenduojamą 15 mg amoksicilino/kg kūno svorio dozę (t. y. 1 ml vaisto/10 kg kūno svorio). Didžiausias vaisto kiekis, kurį buvo galima sušvirkšti vienoje vietoje, buvo 4 ml, kad kiekvienam gyvūnui būtų atliktos bent dvi injekcijos.

Gyvūnai buvo skerdžiami 8-ą, 16-ą, 24-ą, 32-ą ir 40-ą dieną po paskutinės injekcijos į raumenis. Audinių ėminiai (strėnų raumenų, kepenų, riebalų su oda, inkstų ir injekcijos vietos (centrinės dalies ir aplinkinių audinių) buvo paimti ir ištirti naudojant patvirtintą LCMS/MS sistemą, AKNR visuose audiniuose siekiant 20 ng/g.

Visais laiko momentais visuose ne injekcijos vietos ėminiuose (strėnų raumenų, kepenų, inkstų ir riebalų su oda) amoksicilino koncentracija buvo mažesnė už DLLK (20 ng/g). 8-ą ir 16-ą dieną po injekcijos vaisto liekanų koncentracija injekcijos vietos ėminiuose viršijo DLLK. Nuo 24-os dienos liekanų koncentracija visuose ėminiuose buvo mažesnė už DLLK.

Injekcijos vietos audiniai buvo vertinami kaip audiniai, pagal kuriuose esančią liekanų koncentraciją turi būti skaičiuojama išlauka; liekanų koncentracija juose viršijo DLLK iki 16-os dienos po injekcijos. Vis dėlto 8-ą dieną trijuose ir 24-ą dieną – dviejuose dūrio vietą supančių audinių ėminiuose liekanų koncentracija buvo didesnė nei atitinkamame injekcijos vietos centrinės dalies ėminyje. Remiantis pirmiau minėtomis CVMP gairėmis dėl liekanų injekcijos vietoje (EMA/CVMP/542/2003), tokiu atveju to laiko momento duomenys neturi būti įtraukiami į statistinius skaičiavimus ir galima taikyti kitą metodą. Remdamasis visais turimais duomenimis, CVMP priėjo prie išvados, kad turi būti taikomas kitas, minėtose CVMP gairėse (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) aprašytas metodas ir prie apskaičiuotos išlaikos reikia pridėti 30 proc. saugumo laikotarpį; taigi, kiaulių skerdienai ir subproduktams nustatyta 42 parų išlauka.

Be to, dėl injekcijos į raumenis CVMP priėjo prie išvados, kad reikia iki 4 ml (tai didžiausias tirtas vaisto kiekis) apriboti didžiausią vaisto kiekį, kurį galima sušvirkšti kiaulėms vienoje vietoje.

Liekanų mažėjimas galvijų piene

Pateiktas vienas 1993 m. atliktas GKP kokybės užtikrinimo reikalavimus atitinkantis tyrimas, kurį atliekant naudotos aštuonios 3–8 metų amžiaus Fryzų veislės karvės, sveriančios 480–620 kg. Du kartus 48 valandų intervalu karvėms į raumenis suleista Betamox LA, sušvirkščiant 15 mg amoksicilino/kg kūno svorio dozę (t. y. 1 ml vaisto/10 kg kūno svorio). Vienoje vietoje gyvūnams buvo švirkščiamas ne daugiau kaip 20 ml vaisto ir injekcijos atliktos 3–4 vietose. Jos buvo melžiamos du kartus per parą 10–14 valandų intervalu. Pieno ėminiai buvo imami 5 dienas iš viso iš kiekvienos karvės primelžto pieno kiekio ir tiriami mikrobiologinės analizės būdu, kiekio nustatymo ribai (KNR) siekiant 0,003 µg/ml.

Praėjus 72 valandoms ir vėlesniais laiko momentais liekanų koncentracija buvo mažesnė už KNR. Remiantis laiko iki saugios koncentracijos susidarymo apskaičiavimo (LSKSA) metodu, aprašytu CVMP rekomendaciniame pranešime dėl pienui taikytinos išlaikos nustatymo (EMA/CVMP/473/1998)³, pasiūlyta gydytų galvijų pienui nustatyti 9 melžimų, t. y. 108 valandų (4,5 paros) išlauką.

Šis liekanų mažėjimo tyrimas atliktas nesilaikant minėtų CVMP gairių (EMA/CVMP/473/1998). Tyrimui naudoti tik 8 gyvūnai, o KNR (3 µg/kg) labai nedaug skiriasi nuo DLLK vertės (4 µg/kg). Vis dėlto, taikant LSKSA metodą, atsižvelgiama į neaiškumus, susijusius su nedidele tyrimo imtimi, nes jis grindžiamas leistinaisiais rėžiais (esant mažesnei imčiai, leistinieji rėžiai yra didesni). Be to, taikant

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

LSKSA metodą, naudojama tik informacija apie tai, ar nustatyti dydžiai siekia arba viršija DLLK, bet nenaudojama tiksli nustatyto dydžio vertė. Todėl taikant šį metodą, nedidelis KNR ir DLLK skirtumas nelaikomas svarbiu. Todėl nuspręsta, kad galvijų pienui taikytina 108 valandų (4,5 paros) išlauka yra priimtina.

Liekanų mažėjimas avių piene

Jokių liekanų mažėjimo avių piene tyrimų duomenų nepateikta ir pasiūlyta į vaisto informacinius dokumentus įtraukti sakinį, kad šio vaisto negalima naudoti avims, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

Remiantis Veterinarinių vaistų komiteto (CVMP) gairėmis dėl su retesniau naudojimui ar retesnėms rūšims (angl. MUMS) / nedidelei rinkai skirtų veterinarinių vaistų saugumu ir liekanomis susijusiems duomenims keliamų reikalavimų (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)⁴, pagrindinių rūšių gyvūnams nustatytus išlaukos laikotarpius galima ekstrapoliuoti retesnių rūšių gyvūnams, t. y. šiuo atveju galvijų pienui nustatytą išlauką galima ekstrapoliuoti avių pienui. Vis dėlto nepateikta konkrečių vaisto liekanų mažėjimo į šią kreipimosi procedūrą įtrauktais veterinariniais vaistais gydytų avių piene tyrimų duomenų, o CVMP amoksicilino DLLK suvestinėje ataskaitoje⁵ taip pat nėra nei farmakokinetinių, nei liekanų mažėjimo tyrimų duomenų, tad negalima palyginti nei šio vaisto farmakokinetikos, nei jo liekanų mažėjimo šių rūšių gyvūnų audiniuose. Todėl CVMP priėjo prie išvados, kad negalima nustatyti saugios į šią kreipimosi procedūrą įtrauktais veterinariniais vaistais gydytų avių pienui taikytinos išlaukos.

3. Naudos ir rizikos santykio vertinimas

Įžanga

CVMP paprašyta peržiūrėti visus turimus Betamox LA 150 mg/ml injekcinės suspensijos ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitinkmenų liekanų mažėjimo tyrimų duomenis ir rekomenduoti atitinkamus jais gydytiems galvijams, avims ir kiaulėms (pienui, skerdienai ir subproduktams) taikytinus išlaukos laikotarpius.

Naudos vertinimas

Nors šios kreipimosi procedūros metu konkrečiai nevertintas susijusių vaistų veiksmingumas gydant galvijus, avis ir kiaules, laikomasi nuomonės, kad vertinami vaistai yra veiksmingi.

Rizikos vertinimas

Susijusių veterinarinių vaistų kokybė, saugumas paskirties gyvūnams, saugumas naudotojams ir aplinkai keliama rizika nebuvo vertinami šios kreipimosi procedūros metu. Be to, generinių vaistų biologinis ekvivalentiškumas nebuvo vertinimas, nes tai jau buvo padaryta atitinkamų registracijos pažymėjimo išdavimo procedūrų metu.

Nustatyta rizika, susijusi su patvirtintų galvijams, avims ir kiaulėms taikytinų išlaukos laikotarpių trukme, kuri kai kurių vaistų atveju gali būti nepakankama tam, kad amoksicilino liekanų koncentracija nukristų žemiau atitinkamos DLLK ribos valgomuose audiniuose ir piene, todėl tai kelia pavojų vartotojams.

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](#)

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Remiantis turimais duomenimis, patvirtinti pakeisti po Betamox LA 150 mg/ml injekcinės suspensijos, susijusių pavadinimų ir jų generinių atitikmenų injekcijos į raumenis taikytini išlaukos laikotarpiai.

Galvijai

Skerdienai ir subproduktams – 39 paros.

Pienui – 108 valandos (4,5 paros).

Kiaulės

Skerdienai ir subproduktams – 42 paros.

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 29 paros.

Pienui – Negalima naudoti avims, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

Jokių duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti saugią išlauką po vaisto injekcijos po oda arba jį panaudojus kitu būdu, nepateikta. Todėl vaisto informaciniuose dokumentuose turėtų būti aiškiai nurodyta, kad maistiniams gyvūnams vaistą galima švirkšti tik į raumenis.

Be to, reikia apriboti didžiausią vaisto kiekį, kurį galima sušvirkšti vienoje vietoje, – galvijams iki 15 ml, o avims ir kiaulėms – iki 4 ml.

Nuspręsta, kad šių priemonių pakanka vartotojų saugumui užtikrinti.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir jo išvados

Apsvarstęs priežastis, dėl kurių buvo pradėta kreipimosi procedūra, ir turimus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, kaip rekomenduota, reikia iš dalies pakeisti galvijams, avims ir kiaulėms nustatytus išlaukos laikotarpius ir nustatyti didžiausio vaisto kiekio, kurį galima sušvirkšti vienoje vietoje, ribą.

Bendras veterinarinių vaistų Betamox LA 150 mg/ml injekcinės suspensijos ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti rekomenduoti vaisto informacinių dokumentų pakeitimai.

Pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą, ženklinį ir informacinį lapelį

Kadangi

- remdamasis turimais liekanų mažėjimo tyrimų duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, reikia iš dalies pakeisti gydytų galvijų, avių ir kiaulių pienui, skerdenai ir subproduktams nustatytus išlaukos laikotarpius;
- remdamasis turimais liekanų mažėjimo tyrimų duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad būtina apriboti vaisto kiekį, kurį galima sušvirkšti vienoje vietoje;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad bendras į šią procedūrą įtrauktų vaistų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti iš dalies pakeisti vaisto informaciniai dokumentai;

CVMP rekomendavo iš dalies keisti Betamox LA 150 mg/ml ir I priede nurodytų susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų, kurių veterinarinio vaisto aprašas, ženklinis ir informacinis lapelis išdėstyti III priede, registracijos pažymėjimus.

III priedas

Atitinkamų veterinarinio vaisto aprašo, ženklinimo ir informacinio lapelio skyrių pakeitimai

Jeigu galvijai, avys ir (arba) kiaulės jau patvirtintos kaip paskirties gyvūnų rūšys, reikia vartoti atitinkamai rūšiai taikomą toliau išdėstytą formuluotę:

Veterinarinio vaisto aprašas

4.9 Dozės ir naudojimo būdas

...

Galvijai, avys ir kiaulės – švirkšti tik į raumenis.

...

Vaisto kiekis atitinka 1 ml/10 kg kūno svorio. Jeigu vaisto kiekis galvijų atveju viršija 15 ml, o avių atveju – 4 ml, jį reikia padalyti į kelias dalis ir sušvirkšti dviejose arba daugiau vietų.

...

4.11 Išlauka

Galvijai

Skerdienai ir subproduktams – 39 paros.

Pienui – 108 valandos (4,5 paros).

Kiaulės

Skerdienai ir subproduktams – 42 paros.

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 29 paros.

Pienui – negalima naudoti avims, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

Ženklinimas

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS
--

...

Galvijai, avys ir kiaulės – švirkšti tik į raumenis.

...

Vaisto kiekis atitinka 1 ml/10 kg kūno svorio. Jeigu vaisto kiekis galvijų atveju viršija 15 ml, o avių atveju – 4 ml, jį reikia padalyti į kelias dalis ir sušvirkšti dviejose arba daugiau vietų.

...

8. IŠLAUKA

Galvijai

Skerdienai ir subproduktams – 39 paros.

Pienui – 108 valandos (4,5 paros).

Kiaulės

Skerdienai ir subproduktams – 42 paros.

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 29 paros.

Pienui – negalima naudoti avims, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

Informacinis lapelis

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

...

Galvijai, avys ir kiaulės – švirkšti tik į raumenis.

...

Vaisto kiekis atitinka 1 ml/10 kg kūno svorio. Jeigu vaisto kiekis galvijų atveju viršija 15 ml, o avių atveju – 4 ml, jį reikia padalyti į kelias dalis ir sušvirkšti dviejose arba daugiau vietų.

...

10. IŠLAUKA

Galvijai

Skerdienai ir subproduktams – 39 paros.

Pienui – 108 valandos (4,5 paros).

Kiaulės

Skerdienai ir subproduktams – 42 paros.

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 29 paros.

Pienui – negalima naudoti avims, kurių pienas skirtas žmonių maistui.