

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, ievadišanas veidu, pieteikuma iesniedzēju/reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Austrija	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting- Injektionssuspension für Tiere	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Austrija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Beļģija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Bulgārija	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Bulgārija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Horvātija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Horvātija	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	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Kipra	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Kipra	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Čehijas Republika	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Dānija	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Dānija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Igaunija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Somija	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Somija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Francija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Vācija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Grieķija	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Grieķija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Ungārija	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.	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Ungārija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Ungārija	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Īrija	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Īrija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Itālija	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	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Itālija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Latvija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
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	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
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, šūnims ir katēms	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Lietuva	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Norvēģija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Nīderlande	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Polija	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Polija	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Polija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Portugāle	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Portugāle	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Rumānija	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Rumānija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Slovākija	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspensia	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Slovākija	Zoetis Česká republika, s.r.o námestí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Slovākija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Slovēnija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Slovēnija	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Spānija	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Zviedrija	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Apvienotā Karaliste	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Apvienotā Karaliste	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai
Apvienotā Karaliste	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoksicilīna trihidrāts	150 mg/ml	Suspensija injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai un/vai zemādas ievadīšanai

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta izmaiņām

Betamox LA 150 mg/ml suspensijas injekcijām, sinonīmisko nosaukumu zāļu un ģenērisko zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Amoksicilīns ir plaša spektra β -laktāmu dzimtas antibiotika, kas pieder pie aminopenicilīnu grupas. Šai aktīvajai vielai ir no laika atkarīga baktericīda aktivitāte, un tā darbojas pret grampozitīviem un dažiem gramnegatīviem mikroorganismiem.

Betamox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām (turpmāk saukta *Betamox LA*) un ar to saistītie nosaukumi, kā arī to ģenēriskās zāles ir suspensijas injekcijām, kas satur 150 mg amoksicilīna (amoksicilīna trihidrāta veidā) uz 1 ml lietošanai liellopiem, aitām, cūkām, suņiem un kaķiem. Ieteicamā deva ir 15 mg amoksicilīna uz 1 kg ķermeņa masas; ja nepieciešams, to atkārto pēc 48 stundām.

Saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu tika iesniegts pieteikums, proti, vispārējs pieteikums, lai saņemtu tirdzniecības atļauju saskaņā ar decentralizēto procedūru (UK/V/0681/001/DC) veterinārajām zālēm *Trymox LA* 150 mg/ml suspensijai injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem un kaķiem, par atsaucē dalībvalsti norādot Apvienoto Karalisti. Eiropas atsaucē zāles ir *Betamox LA*, kas jau gadu desmitiem ilgi ir atļautas vairākās ES dalībvalstīs (piemēram, Apvienotajā Karalistē kopš 1986. gada).

Pamatojoties uz zāļu formas līdzību starp atsaucē zālēm *Betamox LA* un ģenēriskajām zālēm *Trymox LA* 150 mg/ml suspensiju injekcijām, atsaucē zāļu izdalīšanās periods tika piemērots ģenēriskajām zālēm. Netika sniegti dati par ģenērisko zāļu atlieku izzušanu. Tā kā atsaucē un ģenēriskās zāles ir kvalitatīvi un kvantitatīvi līdzīgas attiecībā uz aktīvo vielu un palīgvielām, tika pieņemta bioekvivalence.

Novērtējuma laikā atsaucē dalībvalsts sniedza dažus datu kopsavilkumus par atlieku izzušanu, uz kuriem tika balstīti atsaucē zāļu izdalīšanās periodi. Tomēr šajos pētījumos par atlieku izzušanu neviens no dzīvniekiem nesaņēma maksimālo injekcijas tilpumu 20 ml vienā injekcijas vietā, kā minēts zāļu informācijā.

Decentralizētās procedūras ietvaros atsaucē dalībvalsts pārskatīja atsaucē zāļu izdalīšanās periodu un paziņoja, ka visu sugu gaļai un blakusproduktiem pievienotais drošības koeficients ir palielināts no 10 % līdz 30 %, lai kompensētu dzīvnieku nelielo ķermeņa masu.

Vienā injekcijas vietā 20 ml tilpuma ievadīšana rada 2 līdz 6 reizes lielāku devu injekcijas vietā veterinārajām zālēm, salīdzinot ar devām, kas pārbaudītas pētījumos par atlieku izzušanu. Turklāt zālēm ir eļļains sastāvs, kā rezultātā notiek lēna resorbcija un ir iespējama atlieku aizture injekcijas vietās. Turklāt, tā kā izzušanu injekcijas vietā ietekmē gan deva, gan injekcijas tilpums, lielāka deva varētu ietekmēt reakcijas injekcijas vietā (radīt audu bojājumus) un izraisīt virsmas un masas attiecības izmaiņas un izzušanas nobīdi uz nulles kārtas kinētiku. Parasti tas noved pie lēnākas resorbcijas no injekcijas vietas. Vācija uzskatīja, ka tāpēc drošības koeficienta pievienošana, lai ņemtu vērā paredzēto lielāko devu/tilpumu injekcijas vietā, nav pietiekama un, neierobežojot injekcijas tilpumu līdz apjomam, kādi minēti pētījumos par atlieku izzušanu, patērētāju drošību nevar garantēt.

Turklāt tika norādīts, ka *Betamox LA* gadījumā dalībvalstīs bija atšķirības starp noteiktajiem izdalīšanās periodiem liellopiem, aitām un cūkām. Tādēļ Vācija uzskatīja, ka dzīvnieku veselības un patērētāju drošības aizsardzības interesēs Savienībā lieta jānosūta izskatīšanai CVMP.

Vācija lūdza CVMP pārskatīt visus pieejamos datus par *Betamox LA* 150 mg/ml suspensiju injekcijām un saistīto nosaukumu, kā arī ģenērisko zāļu atlieku izzušanu un ieteikt piemērotus izdalīšanās

periodus ārstētiem liellopiem, aitām un cūkām. CVMP tika lūgts arī apsvērt, vai attiecīgajām veterinārajām zālēm ir iespējami citi riska pārvaldības pasākumi (piemēram, ierobežot injekcijas tilpumu vienā injekcijas vietā).

2. Pieejamo datu apspriešana

Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Tika saņemta informācija par attiecīgo zāļu sastāvu. Tā kā preparāti ir ļoti līdzīgi, ir sagaidāms, ka visi zāļu sastāvi darbojas vienādi attiecībā uz uzsūkšanos no injekcijas vietas. Tāpēc CVMP uzskatīja, ka visām šajā pārvērtēšanas procedūrā iekļautajām veterinārajām zālēm varētu būt piemērojams kopīgs izdalīšanās periods.

Dati par atlieku izzušanu

Atlieku izzušana liellopu gaļā un blakusproduktos

Datu kopā ietilpa projekts, kas sastāvēja no trim 1995. gadā veiktiem pētījumiem par atlieku izzušanu, kuri tika uzskatīti par tikai vēsturiskiem un informatīviem, kā arī no nesena 2019. gadā veikta pētījuma, kas atbilst pašreizējām pamatnostādņēm un kas tika izmantots izdalīšanās perioda noteikšanai.

Šajā labai laboratorijas praksei (GLP) atbilstošajā pētījumā par atlieku izzušanu divdesmit jauktas šķirnes liellopi (10 tēviņi un 10 mātītes) 9–13 mēnešu vecumā un ar ķermeņa masu 269–371 kg tika sadalīti piecās grupās, kurā katrā bija četri dzīvnieki (divi tēviņi un divas mātītes). *Betamox LA* tika ievadītas intramuskulāri kakla un gurna muskuļos ar ieteicamo devu 15 mg amoksicilīna uz 1 kg ķermeņa masas (proti, 1 ml zāļu uz 10 kg ķermeņa masas) divas reizes ar 48 stundu intervālu. Maksimālais devas tilpums bija 15 ml vienā injekcijas vietā, tāpēc katrs dzīvnieks saņēma vismaz divas injekcijas.

Dzīvnieki tika nokauti 6, 12, 18, 24 un 30 dienas pēc pēdējās intramuskulārās injekcijas ievadīšanas. Tika paņemti audu paraugi (jostas daļas muskuļaudi, aknu, perirenālo tauku, nieru un injekcijas vietas (pamata un apkārtējo audu)), un tie tika analizēti ar validētu šķīdumhromatogrāfijas tandēmā ar masspektrometriju (LCMS/MS) sistēmu ar zemāku kvantitatīvās noteikšanas robežu (LLOQ) 20 ng/g visiem audiem.

Visos paraugos, kas ņemti ārpus injekcijas vietas (jostas daļas muskuļaudi, aknas, perirenālie tauki un nieres) un kas iegūti visos kaušanas laikos, amoksicilīna koncentrācija bija zemāka par LLOQ (20 ng/g). Injekcijas vietas paraugos 6., 12., 18. un 24. dienā pēc ievadīšanas bija atliekas, kas pārsniedz maksimālo atlieku daudzumu (MAL) 50 µg/kg; 30. dienā visi līmeņi bija zem MAL.

Injekcijas vietu uzskatīja par noteicošajiem audiem izdalīšanās perioda aprēķināšanai ar atlieku koncentrāciju virs MAL līdz 24. dienai pēc ievadīšanas. Vienam paraugam 12. un 24. dienā bija ievērojami augstāka atlieku koncentrācija apkārtējā paraugā, salīdzinot ar pamatparaugu. Saskaņā ar CVMP vadlīnijām par atliekām injekcijas vietā (EMA/CVMP/542/2003)¹ šādā gadījumā punkts nav jāiekļauj statistiskajos aprēķinos un varētu izmantot alternatīvu pieeju. Pamatojoties uz pieejamajiem vispārējiem datiem, CVMP secināja, ka jāizmanto alternatīvā pieeja, kas aprakstīta CVMP vadlīnijās par izdalīšanās periodu noteikšanu ēdamajiem audiem (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)², un jāpievieno 30 % drošības diapazons, kā rezultātā izdalīšanās periods liellopu gaļai un blakusproduktiem ir 39 dienas.

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](#)

Turklāt attiecībā uz intramuskulāru ievadīšanu *CVMP* secināja, ka liellopiem maksimālais injekcijas tilpums vienā injekcijas vietā jāierobežo līdz 15 ml (proti, lielākajam pārbaudītajam tilpumam).

Atlieku izzušana no aitas gaļas un blakusproduktiem

Datu kopā ietilpa projekts, kas sastāvēja no trim 1995. gadā veiktiem pētījumiem par atlieku izzušanu, kuri tika uzskatīti par tikai vēsturiskiem un informatīviem, kā arī no nesena 2019. gadā veikta pētījuma, kas atbilst pašreizējām pamatnostādnēm un kas tika izmantots izdalīšanās perioda noteikšanai.

Šajā *GLP* atbilstošajā pētījumā par atlieku izzušanu trīsdesmit jauktas šķirnes aitas (15 tēviņi un 15 mātītes) aptuveni 5 mēnešu vecumā un ar ķermeņa masu 36,0–47,4 kg tika sadalītas piecās grupās, kurā katrā bija seši dzīvnieki (trīs tēviņi un trīs mātītes). *Betamox LA* tika ievadītas intramuskulāri kakla un gurna muskuļos ar ieteicamo devu 15 mg amoksicilīna uz 1 kg ķermeņa masas (proti, 1 ml zāļu uz 10 kg ķermeņa masas) divas reizes ar 48 stundu intervālu. Maksimālais devas tilpums bija 4 ml vienā injekcijas vietā, tāpēc katrs dzīvnieks saņēma vismaz divas injekcijas.

Dzīvnieki tika nokauti 8, 16, 24, 32 un 40 dienas pēc pēdējās intramuskulārās injekcijas ievadīšanas. Tika paņemti audu paraugi (jostas daļas muskuļaudi, aknu, perirenālo tauku, nieru un injekcijas vietas (pamata un apkārtējo audu)), un tie tika analizēti ar apstiprinātu *LCMS/MS* sistēmu ar *LLOQ* 20 ng/g visiem audiem.

Visos paraugos, kas ņemti ārpus injekcijas vietas (jostas daļas muskuļaudi, aknas, perirenālie tauki un nieres), un injekcijas vietas apkārtējo audu paraugos, kas iegūti visos kaušanas laikos, amoksicilīna koncentrācija bija zemāka par *LLOQ* (20 ng/g). Injekcijas vietas paraugos 8. un 16. dienā pēc ievadīšanas konstatēja atlieku daudzumu virs *MAL*. No 24. dienas visu atlieku koncentrācija bija zem *MAL*.

Injekcijas vietu uzskatīja par noteicošajiem audiem izdalīšanās perioda aprēķināšanai ar atlieku koncentrāciju virs *MAL* līdz 16. dienai pēc ievadīšanas. Tā kā nebija pietiekami daudz laika punktu ar izmērītajām atlieku vērtībām, statistisko pieeju nevar izmantot un tā vietā būtu piemērojama alternatīvā pieeja, kā aprakstīts iepriekš minētajās *CVMP* vadlīnijās (*EMA/CVMP/SWP/735325/2012*). Pamatojoties uz pieejamajiem vispārējiem datiem, *CVMP* secināja, ka jāizmanto alternatīvā pieeja un jāpievieno 20 % drošības diapazons, kā rezultātā aitas gaļas un blakusproduktu izdalīšanās periods ir 29 dienas.

Turklāt attiecībā uz intramuskulāru ievadīšanu *CVMP* secināja, ka aitām maksimālais injekcijas tilpums vienā injekcijas vietā jāierobežo līdz 4 ml (proti, lielākajam pārbaudītajam tilpumam).

Atlieku izdalīšanās cūkgaļā un tās blakusproduktos

Datu kopā ietilpa projekts, kas sastāvēja no trim 1995. gadā veiktiem pētījumiem par atlieku izzušanu, kuri tika uzskatīti par tikai vēsturiskiem un informatīviem, kā arī no nesena 2019. gadā veikta pētījuma, kas atbilst pašreizējām pamatnostādnēm un kas tika izmantots izdalīšanās perioda noteikšanai.

Šajā *GLP* atbilstošajā pētījumā par atlieku izzušanu trīsdesmit jauktas šķirnes cūkas (15 tēviņi un 15 mātītes) aptuveni 3 mēnešu vecumā un ar ķermeņa masu 51,8–69,2 kg tika sadalītas piecās grupās, kurā katrā bija seši dzīvnieki (trīs tēviņi un trīs mātītes). *Betamox LA* tika ievadītas intramuskulāri kakla un gurna muskuļos ar ieteicamo devu 15 mg amoksicilīna uz 1 kg ķermeņa masas (proti, 1 ml zāļu uz 10 kg ķermeņa masas) divas reizes ar 48 stundu intervālu. Maksimālais devas tilpums bija 4 ml vienā injekcijas vietā, tāpēc katrs dzīvnieks saņēma vismaz divas injekcijas.

Dzīvnieki tika nokauti 8, 16, 24, 32 un 40 dienas pēc pēdējās intramuskulārās injekcijas ievadīšanas. Tika paņemti audu paraugi (jostas daļas muskuļaudi, aknu, tauku ar ādu, nieru un injekcijas vietas

(pamata un apkārtējo audu)), un tie tika analizēti ar apstiprinātu LCMS/MS sistēmu ar LLOQ 20 ng/g visiem audiem.

Visiem paraugiem, kas netika ņemti no injekcijas vietas (jostas daļas muskuļaudi, aknas, nieres un tauki ar ādu), amoksicilīna koncentrācija visos laika punktos bija zemāka par LLOQ (20 ng/g). Injekcijas vietas paraugos 8. un 16. dienā pēc ievadīšanas konstatēja atlieku daudzumu virs MAL. Sākot no 24. dienas, visu atlieku koncentrācija bija zem MAL.

Injekcijas vietu uzskatīja par noteicošajiem audiem izdalīšanās perioda aprēķināšanai ar atlieku koncentrāciju virs MAL līdz 16. dienai pēc ievadīšanas. Tomēr 8. dienā trim apkārtējo audu paraugiem bija augstāka atlieku koncentrācija nekā attiecīgajam pamatparaugam, bet 24. dienā diviem apkārtējo audu paraugiem bija augstāka atlieku koncentrācija nekā attiecīgajam pamatparaugam. Saskaņā ar iepriekšminētajām CVMP vadlīnijām par atliekām injekcijas vietā (EMA/CVMP/542/2003) šādā gadījumā punktu nevajadzētu iekļaut statistiskajos aprēķinos un varētu izmantot alternatīvu pieeju. Pamatojoties uz pieejamajiem vispārējiem datiem, CVMP secināja, ka jāizmanto alternatīvā pieeja, kas aprakstīta CVMP vadlīnijās (EMA/CVMP/SWP/735325/2012), un jāpievieno 30 % drošības diapazons, kā rezultātā cūku gaļas un blakusproduktu izdalīšanās periods ir 42 dienas.

Turklāt attiecībā uz intramuskulāru ievadīšanu CVMP secināja, ka cūkām maksimālais injekcijas tilpums vienā injekcijas vietā jāierobežo līdz 4 ml (proti, lielākajam pārbaudītajam tilpumam).

Atlieku izzušana no govju piena

Tika iesniegts viens 1993. gadā veikts GLP/QA atbilstošs pētījums par atlieku izzušanu, kurā tika izmantotas astoņas Frīzijas govju 3–8 gadu vecumā, kuru ķermeņa masa bija 480–620 kg. Betamox LA tika ievadītas intramuskulāri ar devu 15 mg amoksicilīna uz 1 kg ķermeņa masas (proti, 1 ml zāļu uz 10 kg ķermeņa masas) divas reizes ar 48 stundu starplaiku. Maksimālais devas tilpums vienā injekcijas vietā bija 20 ml, un vienam dzīvniekam tika izmantotas 3–4 vietas. Tos slauca divas reizes dienā ar 10–14 stundu intervālu. Piena paraugi tika ņemti no katra dzīvnieka kopējā izslauktā piena 5 dienas un analizēti, izmantojot mikrobioloģisko testu ar LOQ 0,003 µg/ml.

Atlieku koncentrācija bija zemāka par LOQ, sākot no 72 stundu atskaites punkta. Pamatojoties uz metodi, ar ko nosaka laiku līdz drošai koncentrācijai (TTSC) un kas aprakstīta CVMP piezīmē pie norādījumiem par izdalīšanās periodu pienam (EMA/CVMP/473/1998)³, attiecībā uz ārstētu liellopu pienu tika ierosināts 9 slaukšanas reižu, proti, 108 stundu (4,5 dienu) ilgs izdalīšanās periods.

Šis pētījums par atlieku izzušanu pienā netika veikts saskaņā ar iepriekšminētajām CVMP vadlīnijām (EMA/CVMP/473/1998). Tika izmantoti tikai 8 dzīvnieki, un LOQ 3 µg/kg ir tuvu MAL vērtībai 4 µg/kg. Tomēr izmantotajā TTSC pieejā tiek ņemta vērā nenoteiktība mazā paraugu lieluma dēļ, jo tās pamatā ir pielaižu robežas (mazāks paraugu lielums rada lielākas pielaižu robežas). Turklāt TTSC pieejā tiek izmantota tikai informācija par to, vai novērojumi pārsniedz vai nepārsniedz MAL, bet nebalstās uz precīzu novērojuma vērtību. Līdz ar to LOQ tuvums MAL netiek uzskatīts par kritisku šai pieejai. Tāpēc 108 stundu (4,5 dienu) ilgs izdalīšanās periods govju pienam tika uzskatīts par pieņemamu.

Atlieku izzušana no aitas piena

Netika sniegti dati par aitas piena atliekām, un tika izteikts priekšlikums iekļaut paziņojumu zāļu informācijā, lai izslēgtu izmantošanu aitām, no kurām iegūst pienu cilvēku uzturam.

CVMP dokumentā "Nekaitīguma vadlīnijas un atlieku datiem piemērojamās prasības farmaceitiskām veterinārām zālēm, kas paredzētas šaurākai lietošanai vai mazāk izplatītām sugām (MUMS)/ierobežotam tirgum" (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 – 1. red.)⁴ ir ietverts noteikums par piena

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](#)

izdalīšanās periodu ekstrapolāciju no galvenajām sugām uz mazāk svarīgām sugām, proti, šajā gadījumā no govs piena uz aitas pienu. Tomēr papildus tam, ka trūkst datu par konkrētu zāļu atlieku izzušanu aitas pienā, veterinārajām zālēm, uz kurām attiecas šī pārvērtēšanas procedūra, CVMP MAL kopsavilkuma ziņojumā par amoksicilīnu⁵ nav pieejami ne farmakokinētiskie dati, ne dati par atlieku izzušanu, lai salīdzinātu farmakokinētiku vai atliekas starp sugām. Tādēļ CVMP secināja, ka šajā pārvērtēšanas procedūrā iekļautajām veterinārajām zālēm nav iespējams noteikt drošu izdalīšanās periodu aitas pienam.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

CVMP tika lūgts pārskatīt visus pieejamos datus par *Betamox LA* 150 mg/ml suspensijas injekcijām, kā arī saistīto nosaukumu un ģenērisko zāļu atlieku izzušanu un ieteikt piemērotus izdalīšanās periodus (pienam, gaļai un blakusproduktiem) ārstētiem liellopiem, aitām un cūkām.

Ieguvumu novērtējums

Lai gan šajā pārvērtēšanas procedūrā netika īpaši vērtēta attiecīgo zāļu efektivitāte liellopiem, aitām un cūkām, tiek uzskatīts, ka vērtējamās zāles ir efektīvas.

Riska novērtējums

Šajā pārvērtēšanas procedūrā netika vērtēta attiecīgo veterināro zāļu kvalitāte, drošums mērķa dzīvnieku sugām, drošums lietotājam un risks videi. Turklāt ģenērisko zāļu bioekvivalence netika novērtēta, jo tas ir izdarīts attiecīgajās tirdzniecības atļauju piešķiršanas procedūrās.

Tika konstatēts risks saistībā ar atļauto izdalīšanās periodu ilgumu attiecībā uz liellopiem, aitām un cūkām, kas dažām zālēm var būt pārāk īss, lai amoksicilīna atlieku koncentrācija nokristos zem atļautajām MAL vērtībām ēdamajos audos un pienā, tāpēc rodas risks patērētājiem.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, pēc intramuskulāras ievadīšanas ir noteikti pārskatīti *Betamox LA* 150 mg/ml suspensijas injekcijām, kā arī saistīto nosaukumu un ģenērisko zāļu izdalīšanās periodi:

Liellopi

Gaļai un blakusproduktiem: 39 dienas

Pienam: 108 stundas (4,5 dienas)

Cūkas

Gaļai un blakusproduktiem: 42 dienas

Aitas

Gaļai un blakusproduktiem: 29 dienas

Pienam: Šīs zāles nedrīkst ievadīt aitām, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.

Nav iesniegti dati, kas pamatotu drošu zāļu izdalīšanās periodu pēc zemādas vai cita veida ievadīšanas. Tāpēc zāļu informācijā skaidri jānorāda, ka produktīvajām sugām ir atļauts zāles lietot tikai intramuskulāri.

⁵ CVMP MRL Summary report on penicillins – [link](#)

Turklāt maksimālais injekcijas tilpums vienā injekcijas vietā jāierobežo līdz 15 ml liellopiem un 4 ml aitām un cūkām.

Šie pasākumi tika uzskatīti par piemērotiem, lai garantētu patērētāju drošību.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Ņemot vērā pārvērtēšanas procedūras pamatojumu un pieejamos datus, *CVMP* secināja, ka patērētāju drošības nolūkos izdalīšanās periods attiecībā uz liellopiem, aitām un cūkām ir jāgroza, kā ieteikts, un ka maksimālais injekcijas tilpums ir jāierobežo.

Veterināro zāļu *Betamox LA* 150 mg/ml suspensijas injekcijām, sinonīmisko nosaukumu zāļu un ģenērisko zāļu vispārējā ieguvumu un riska attiecība saglabājas pozitīva, ja zāļu informācijā tiek ieviestas ieteiktās izmaiņas.

Pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā

Tā kā:

- pamatojoties uz pieejamajiem datiem par atlieku izzušanu, *CVMP* uzskatīja, ka patērētāju drošības nolūkos ir jāgroza izdalīšanās periods no ārstētiem liellopiem, aitām un cūkām iegūta piena, gaļas un blakusproduktu izmantošanai;
- pamatojoties uz pieejamajiem datiem par atlieku izzušanu, *CVMP* uzskatīja, ka ir jāierobežo injekcijas tilpumi;
- *CVMP* uzskatīja, ka šajā procedūrā kopējā zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veikti grozījumi zāļu informācijā;

CVMP ieteica mainīt *Betamox LA* 150 mg/ml suspensijas injekcijām, sinonīmisko nosaukumu zāļu un ģenērisko zāļu reģistrācijas apliecības noteikumus, kā norādīts I pielikumā un kam III pielikumā ir sniegts zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija.

III pielikums

Veterināro zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas attiecīgo punktu izmaiņas

Ja liellopi, aitas un/vai cūkas jau ir apstiprinātas kā mērķa sugas, izmantot tālāk norādīto attiecīgo sugu apraksta formulējumu:

Zāļu apraksts

4.9 Devas un lietošanas veids

...

Liellopi, aitas un cūkas – tikai intramuskulāras injekcijas veidā.

...

Devas tilpums ir vienāds ar 1 ml uz 10 kg ķermeņa masas. Ja devas lielums pārsniedz 15 ml liellopiem un 4 ml aitām un cūkām, tā jāsadala un jāinjicē divās vai vairākās vietās.

...

4.11 Izdalīšanās periods(-i)

Liellopi:

Gājai un blakusproduktiem: 39 dienas

Pienam: 108 stundas (4,5 dienas)

Cūkas:

Gājai un blakusproduktiem: 42 dienas

Aitas:

Gājai un blakusproduktiem: 29 dienas

Pienam: Šīs zāles nedrīkst ievadīt aitām, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.

Marķējums

7. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

...

Liellopi, aitas un cūkas – tikai intramuskulāras injekcijas veidā.

[..]

Devas tilpums ir vienāds ar 1 ml uz 10 kg ķermeņa masas. Ja devas lielums pārsniedz 15 ml liellopiem un 4 ml aitām un cūkām, tā jāsadala un jāinjicē divās vai vairākās vietās.

...

8. IZDALĪŠANĀS PERIODS(-I)

Liellopi:

Gājai un blakusproduktiem: 39 dienas

Pienam: 108 stundas (4,5 dienas)

Cūkas:

Gājai un blakusproduktiem: 42 dienas

Aitas:

Gājai un blakusproduktiem: 29 dienas

Pienam: Šīs zāles nedrīkst ievadīt aitām, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.

Lietošanas instrukcija

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

...

Liellopi, aitas un cūkas – tikai intramuskulāras injekcijas veidā.

...

Devas tilpums ir vienāds ar 1 ml uz 10 kg ķermeņa masas. Ja devas lielums pārsniedz 15 ml liellopiem un 4 ml aitām un cūkām, tā jāsadala un jāinjicē divās vai vairākās vietās.

...

10. IZDALĪŠANĀS PERIODS(-I)

Liellopi:

Gājai un blakusproduktiem: 39 dienas

Pienam: 108 stundas (4,5 dienas)

Cūkas:

Gājai un blakusproduktiem: 42 dienas

Aitas:

Gājai un blakusproduktiem: 29 dienas

Pienam: Šīs zāles nedrīkst ievadīt aitām, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.