

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, formele farmaceutice, concentrațiile medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, căile de administrare, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din statele membre

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Austria	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting- Injektionssuspension für Tiere	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Austria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Belgia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Bulgaria	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Bulgaria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Croația	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Croația	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	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Cipru	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Cipru	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Republica Cehă	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Danemarca	ScanVet Animal Health A/S Kongevej 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Danemarca	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Estonia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Finlanda	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Finlanda	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Franța	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Germania	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Grecia	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Grecia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Ungaria	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.	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini	Administrare intramusculară și/sau subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Ungaria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Ungaria	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Irlanda	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Irlanda	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Italia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml suspensie iniettabile per bovini, suini, cani e gatti	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Italia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, suspensie iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Letonia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Letonia	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	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Lituania	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml, injecție suspensie galviană, kiauļēms, avims, šūnims ir katēms	Amoxicilinā trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Lituania	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilinā trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Norvegia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoxicilinā trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Țările de Jos	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoxicilinā trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Polonia	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoxicilinā trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Polonia	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Polonia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Portugalia	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Portugalia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
România	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
România	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Republica Slovacă	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Republica Slovacă	Zoetis Česká republika, s.r.o náместí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Republica Slovacă	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Slovenia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Slovenia	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspensija za injiciranje	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Spania	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Suedia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Regatul Unit	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini	Administrare intramusculară și/sau subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Regatul Unit	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată
Regatul Unit	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilină trihidrat	150 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Administrare intramusculară și/sau subcutanată

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului

Rezumat general al evaluării științifice pentru Betamox LA 150 mg/ml suspensie injectabilă și denumirile asociate, precum și pentru medicamentele generice ale acestuia (vezi Anexa I)

1. Introducere

Amoxicilina este un antibiotic cu spectru larg care face parte din familia beta-lactaminelor, clasa aminopenicilinelor. Această substanță activă are o activitate bactericidă dependentă de timp și acționează împotriva microorganismelor gram-pozitive și a unor microorganisme gram-negative.

Betamox LA 150 mg/ml suspensie injectabilă (denumit în continuare Betamox LA) și denumirile asociate, precum și medicamentele generice ale acestuia sunt suspensii injectabile care conțin 150 mg amoxicilină (sub formă de amoxicilină trihidrat) per 1 ml și sunt destinate utilizării la bovine, ovine, porcine, câini și pisici. Doza recomandată este de 15 mg amoxicilină per kg greutate corporală, cu posibilitatea de repetare, dacă este necesar, după 48 de ore.

A fost depusă o cerere în temeiul articolului 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, adică o cerere de autorizare de punere pe piață a unui medicament generic prin procedura descentralizată (UK/V/0681/001/DC), pentru medicamentul de uz veterinar Trymox LA 150 mg/ml suspensie injectabilă pentru bovine, ovine, porcine, câini și pisici, statul membru de referință fiind Regatul Unit. Medicamentul european de referință este Betamox LA, care este autorizat de câteva decenii în mai multe state membre ale UE (de exemplu, în Regatul Unit din 1986).

Pe baza similarității formulării între medicamentul de referință Betamox LA și medicamentul generic Trymox LA 150 mg/ml suspensie injectabilă, medicamentului generic i s-a aplicat perioada de așteptare a medicamentului de referință. Nu au fost prezentate date privind depleția reziduurilor pentru medicamentul generic. Având în vedere că medicamentul de referință și cel generic sunt similare din punct de vedere calitativ și cantitativ în ceea ce privește substanța activă și excipienții, bioechivalența a fost acceptată.

În timpul evaluării, statul membru de referință a prezentat câteva sinteze ale datelor privind depleția reziduurilor pe care s-au bazat perioadele de așteptare pentru medicamentul de referință. Cu toate acestea, în cadrul acestor studii privind depleția reziduurilor niciunui dintre animale nu i s-a administrat volumul maxim de injectare menționat în informațiile referitoare la medicament, de 20 ml per loc de injectare.

În cursul procedurii descentralizate, statul membru de referință a reexaminat perioada de așteptare a medicamentului de referință și a precizat că, pentru carnea și organele tuturor speciilor, factorul de siguranță adăugat a fost mărit de la 10 % la 30 % pentru a compensa greutatea corporală scăzută a animalelor.

Injectarea unui volum de 20 ml per loc de injectare face ca doza din medicamentele de uz veterinar administrată la locul de injectare să fie de 2-6 ori mai mare decât dozele testate în studiile privind depleția reziduurilor. În plus, medicamentul este o formulare uleioasă care determină o resorbție lentă și o posibilă retenție a reziduurilor la locurile de injectare. Mai mult, întrucât depleția la locul de injectare este influențată atât de doză, cât și de volumul injectat, o doză mai mare ar putea influența reacțiile la locul de injectare (leziuni tisulare) și ar putea duce la modificări ale raportului suprafață/masă și la o deplasare a depleției către o cinetică de ordinul zero. Acest lucru determină în mod uzual o resorbție mai lentă de la locul de injectare. Prin urmare, Germania a considerat că nu este suficientă adăugarea unui factor de siguranță care să țină cont de creșterea preconizată a

dozei/volumului la locul de injectare și că nu se poate garanta siguranța consumatorilor fără o limitare a volumelor injectate la nivelul celor cuprinse în studiile privind depleția reziduurilor.

În plus, s-a reținut faptul că pentru Betamox LA existau diferențe între statele membre în ceea ce privește perioadele de așteptare pentru bovine, ovine și porcine. Prin urmare, Germania a considerat că este necesar să sesizeze CVMP în interesul sănătății animalelor și al protejării siguranței consumatorilor din Uniune.

Germania a solicitat ca CVMP să reevalueze toate datele privind depleția reziduurilor disponibile pentru Betamox LA 150 mg/ml suspensie injectabilă și denumirile asociate, precum și pentru medicamentele generice ale acestuia, și să recomande perioade de așteptare corespunzătoare pentru bovinele, ovinele și porcinele tratate. De asemenea, s-a solicitat CVMP să analizeze dacă sunt posibile alte măsuri de gestionare a riscului pentru medicamentele de uz veterinar analizate (de exemplu, limitarea volumului injectat per loc de injectare).

2. Discutarea datelor disponibile

Compoziția calitativă și cantitativă

S-au primit informații privind compoziția medicamentelor vizate. Formulările fiind foarte similare, este de așteptat ca toate formulările să manifeste același comportament în ceea ce privește absorbția la locul de injectare. În consecință, CVMP a considerat că se poate aplica o perioadă de așteptare comună pentru medicamentele de uz veterinar vizate de această procedură de sesizare.

Date privind depleția reziduurilor

Depleția reziduurilor asociată cărnii și organelor de bovine

Setul de date conținea un proiect constând în trei studii privind depleția reziduurilor realizate în 1995, care au fost considerate ca având doar valoare istorică și informativă, și un studiu recent realizat în 2019, care este conform cu ghidurile actuale și care a fost utilizat pentru determinarea perioadei de așteptare.

În acest studiu privind depleția reziduurilor conform cu bunele practici de laborator (BPL), douăzeci de bovine de rasă mixtă (10 masculi și 10 femele), cu vârste cuprinse între 9 și 13 luni și greutatea corporală de 269-371 kg, au fost împărțite în cinci grupuri a câte patru animale (doi masculi și două femele). Betamox LA a fost administrat prin injecție intramusculară în gât și în mușchiul crupei la doza recomandată de 15 mg de amoxicilină per kg greutate corporală (adică 1 ml de medicament per 10 kg greutate corporală) în două momente diferite, separate de un interval de 48 de ore. Volumul maxim al dozei a fost de 15 ml per loc de injectare, astfel încât fiecărui animal i s-au administrat cel puțin două injecții.

Animalele au fost sacrificate la 6, 12, 18, 24 și 30 de zile după ultima administrare intramusculară. Au fost prelevate probe de țesut [mușchi dorsal, ficat, grăsime perirenală, rinichi și locul de injectare (din centru și din jurul acestuia)] care au fost analizate cu un sistem validat de cromatografie de lichide cuplată cu spectrometrie de masă în tandem (LCMS/MS), cu o limită inferioară de cuantificare (LLOQ) de 20 ng/g pentru toate țesuturile.

Toate probele prelevate din locuri diferite de cel de injectare (mușchi dorsal, ficat, grăsime perirenală și rinichi), indiferent de momentul sacrificării, au prezentat o concentrație de amoxicilină mai mică decât LLOQ (20 ng/g). Probele de la locul de injectare au prezentat reziduuri peste valoarea limitei maxime de reziduuri (LMR) de 50 μg/kg în zilele 6, 12, 18 și 24 după administrare; în ziua 30, toate nivelurile s-au situat sub LMR.

Locul de injectare a fost considerat țesutul determinant pentru calcularea perioadei de așteptare, având concentrații de reziduuri peste LMR până în ziua 24 după administrare. În zilele 12 și 24, câte una din probe a prezentat o concentrație de reziduuri semnificativ mai mare în proba din jurul locului de injectare decât în proba din centrul acestuia. În conformitate cu Ghidul CVMP privind reziduurile de la locul de injectare (EMA/CVMP/542/2003)¹, în astfel de cazuri, măsurătoarea respectivă nu trebuie inclusă în calculele statistice și se poate urma o abordare alternativă. Pe baza ansamblului datelor disponibile, CVMP a concluzionat că trebuie utilizată abordarea alternativă descrisă în Ghidul CVMP privind stabilirea perioadelor de așteptare pentru țesuturile comestibile (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² și că trebuie adăugat un interval de siguranță de 30 %, ceea ce duce la o perioadă de așteptare de 39 de zile pentru carnea și organele de bovine.

În plus, pentru administrarea intramusculară, CVMP a concluzionat că volumul maxim injectabil în fiecare loc de injectare la bovine trebuie restricționat la 15 ml (adică cel mai mare volum testat).

Depleția reziduurilor asociată cărnii și organelor de ovine

Setul de date conținea un proiect constând în trei studii privind depleția reziduurilor realizate în 1995, care au fost considerate ca având doar valoare istorică și informativă, și un studiu recent realizat în 2019, care este conform cu ghidurile actuale și care a fost utilizat pentru determinarea perioadei de așteptare.

În acest studiu privind depleția reziduurilor conform cu BPL, treizeci de oi de rasă mixtă (15 masculi și 15 femele), cu vârsta de aproximativ 5 luni și greutatea corporală de 36,0-47,4 kg, au fost împărțite în cinci grupuri a câte șase animale (trei masculi și trei femele). Betamox LA a fost administrat prin injecție intramusculară în gât și în mușchiul crupei la doza recomandată de 15 mg amoxicilină per kg greutate corporală (adică 1 ml de medicament per 10 kg greutate corporală) în două momente diferite, separate de un interval de 48 de ore. Volumul maxim al dozei a fost de 4 ml per loc de injectare, astfel încât fiecărui animal i s-au administrat cel puțin două injecții.

Animalele au fost sacrificate la 8, 16, 24, 32 și 40 de zile după ultima administrare intramusculară. Au fost prelevate probe de țesut [mușchi dorsal, ficat, grăsime perirenală și rinichi, locul de injectare (din centru și din jurul acestuia)] care au fost analizate utilizând un sistem LCMS/MS validat, cu o LLOQ de 20 ng/g pentru toate țesuturile.

Toate probele prelevate din locuri diferite de cel de injectare (mușchi dorsal, ficat, grăsime perirenală și rinichi) și probele din jurul locului de injectare, indiferent de momentul sacrificării, au prezentat o concentrație de amoxicilină mai mică decât LLOQ (20 ng/g). Probele prelevate de la locul de injectare au prezentat reziduuri peste LMR în zilele 8 și 16 după administrare. Începând cu ziua 24, toate concentrațiile reziduurilor s-au situat sub LMR.

Locul de injectare a fost considerat țesutul determinant pentru calcularea perioadei de așteptare, având concentrații de reziduuri peste LMR până în ziua 16 după administrare. Întrucât a existat un număr insuficient de momente de observare cu valori măsurate ale reziduurilor, nu se poate utiliza abordarea statistică, ci în schimb este aplicabilă abordarea alternativă descrisă în ghidul CVMP menționat anterior (EMA/CVMP/SWP/735325/2012). Pe baza tuturor datelor disponibile, CVMP a concluzionat că trebuie utilizată abordarea alternativă și trebuie adăugat un interval de siguranță de 20 %, ceea ce duce la o perioadă de așteptare de 29 de zile pentru carnea și organele de ovine.

În plus, pentru administrarea intramusculară, CVMP a concluzionat că volumul maxim injectabil în fiecare loc de injectare la ovine trebuie restricționat la 4 ml (adică cel mai mare volum testat).

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](#)

Depleția reziduurilor asociată cărnii și organelor de porc

Setul de date conținea un proiect constând în trei studii privind depleția reziduurilor realizate în 1995, care au fost considerate ca având doar valoare istorică și informativă, și un studiu recent realizat în 2019, care este conform cu ghidurile actuale și care a fost utilizat pentru determinarea perioadei de așteptare.

În acest studiu privind depleția reziduurilor conform cu BPL, treizeci de porci de rasă mixtă (15 masculi și 15 femele), cu vârsta de aproximativ 3 luni și greutatea corporală de 51,8-69,2 kg, au fost împărțiți în cinci grupuri a câte șase animale (trei masculi și trei femele). Betamox LA a fost administrat prin injecție intramusculară în gât și în mușchiul crupei la doza recomandată de 15 mg amoxicilină per kg greutate corporală (adică 1 ml de medicament per 10 kg greutate corporală) în două momente diferite, separate de un interval de 48 de ore. Volumul maxim al dozei a fost de 4 ml per loc de injectare, astfel încât fiecărui animal i s-au administrat cel puțin două injecții.

Animalele au fost sacrificate la 8, 16, 24, 32 și 40 de zile după ultima administrare intramusculară. Au fost prelevate probe de țesut [mușchi dorsal, ficat, grăsime cu piele, rinichi și locul de injectare (din centru și din jurul acestuia)] care au fost analizate utilizând un sistem LCMS/MS validat, cu o LLOQ de 20 ng/g pentru toate țesuturile.

Pentru toate probele prelevate din locuri diferite de cel de injectare (mușchi dorsal, ficat, rinichi și grăsime cu piele), concentrațiile de amoxicilină s-au situat sub LLOQ (20 ng/g) la toate momentele de observare. Probele prelevate de la locul de injectare au prezentat reziduuri peste LMR în zilele 8 și 16 după administrare. Începând cu ziua 24, toate concentrațiile reziduurilor s-au situat sub LMR.

Locul de injectare a fost considerat țesutul determinant pentru calcularea perioadei de așteptare, având concentrații de reziduuri peste LMR până în ziua 16 după administrare. Cu toate acestea, în ziua 8, trei probe din jurul locului de injectare au avut concentrații de reziduuri mai mari decât proba corespunzătoare din centrul locului de injectare, iar în ziua 24 două probe din jurul locului de injectare au avut concentrații de reziduuri mai mari decât proba corespunzătoare din centrul locului de injectare. În conformitate cu Ghidul CVMP privind reziduurile de la locul de injectare (EMA/CVMP/542/2003) menționat anterior, în astfel de cazuri, măsurătoarea respectivă nu trebuie inclusă în calculele statistice și se poate urma o abordare alternativă. Pe baza tuturor datelor disponibile, CVMP a concluzionat că trebuie utilizată abordarea alternativă descrisă în ghidul CVMP menționat anterior (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) și că trebuie adăugat un interval de siguranță de 30 %, ceea ce duce la o perioadă de așteptare de 42 de zile pentru carnea și organele de porc.

În plus, pentru administrarea intramusculară, CVMP a concluzionat că volumul maxim injectabil în fiecare loc de injectare la porcine trebuie restricționat la 4 ml (adică cel mai mare volum testat).

Depleția reziduurilor asociată laptelui de vacă

A fost prezentat un studiu privind depleția reziduurilor conform cu BPL/AC, realizat în 1993, în care au fost utilizate opt vaci din rasa Friză cu vârste cuprinse între 3 și 8 ani și greutatea corporală în intervalul 480-620 kg. Betamox LA a fost administrat intramuscular la o doză de 15 mg amoxicilină per kg greutate corporală (adică 1 ml de medicament per 10 kg greutate corporală) în două momente diferite, separate de un interval de 48 de ore. Volumul maxim al dozei per loc de injectare a fost de 20 ml și la fiecare animal au existat 3-4 locuri de injectare. Vacile au fost mulse de două ori pe zi, la intervale de 10-14 ore. Probele de lapte au fost prelevate din producția totală de lapte a fiecărui animal timp de 5 zile și au fost analizate utilizând un test microbiologic cu LOQ de 0,003 µg/ml.

Concentrațiile de reziduuri s-au situat sub LOQ începând cu momentul de observare de 72 de ore. Pe baza metodei timpului până la atingerea unei concentrații sigure (TTSC), astfel cum este descrisă în nota CVMP la Ghidul privind determinarea perioadelor de așteptare pentru lapte

(EMA/CVMP/473/1998)³, a fost propusă o perioadă de așteptare de 9 mulgeri, adică 108 ore (4,5 zile) pentru laptele bovinelor tratate.

Acest studiu privind depleția reziduurilor în lapte nu a fost realizat în conformitate cu ghidul CVMP menționat anterior (EMA/CVMP/473/1998). Au fost utilizate doar 8 animale, iar LOQ de 3 µg/kg este apropiată de valoarea LMR de 4 µg/kg. Cu toate acestea, abordarea TTSC utilizată ține cont de incertitudinea cauzată de dimensiunea redusă a eșantionului, întrucât se bazează pe limite de toleranță (o dimensiune mai mică a eșantionului determină limite de toleranță mai mari). În plus, abordarea TTSC utilizează doar informația că observațiile se situează peste sau sub LMR, fără să se bazeze pe valoarea exactă a unei observații. În consecință, faptul că LOQ este apropiată de LMR nu este considerat critic pentru această abordare. Prin urmare, a fost considerată acceptabilă o perioadă de 108 ore (4,5 zile) pentru laptele de bovine.

Depleția reziduurilor asociată laptelui de ovine

Nu au fost prezentate date privind reziduurile în laptele de ovine și s-a propus includerea în informațiile referitoare la medicament a unei precizări privind excluderea utilizării la ovinele care produc lapte pentru consum uman.

Ghidul CVMP referitor la cerințele pentru datele privind siguranța și reziduurile pentru medicamentele de uz veterinar destinate utilizărilor minore sau speciilor minore (MUMS)/piețelor restrânse (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)⁴ conține o prevedere referitoare la extrapolarea perioadei de așteptare pentru lapte de la speciile majore la speciile minore, adică în cazul de față de la laptele de bovine la laptele de ovine. Cu toate acestea, pe lângă lipsa datelor specifice privind depleția reziduurilor de medicament în laptele de ovine pentru medicamentele vizate de această procedură de sesizare, în Raportul de sinteză al CVMP privind LMR pentru amoxicilină⁵ nu sunt disponibile nici date farmacocinetice, nici date privind depleția reziduurilor care să permită compararea farmacocineticii sau a reziduurilor între specii. Prin urmare, CVMP a concluzionat că nu se poate stabili o perioadă de așteptare sigură pentru laptele de ovine pentru medicamentele de uz veterinar implicate în această procedură de sesizare.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

S-a solicitat ca CVMP să reevalueze toate datele privind depleția reziduurilor disponibile pentru Betamox LA 150 mg/ml suspensie injectabilă și denumirile asociate, precum și pentru medicamentele generice ale acestuia, și să recomande perioade de așteptare corespunzătoare (lapte, carne și organe) pentru bovinele, ovinele și porcinele tratate.

Evaluarea beneficiului

Deși eficacitatea medicamentelor vizate la bovine, ovine și porcine nu a fost evaluată în mod specific în cadrul acestei sesizări, medicamentele evaluate sunt considerate eficace.

Evaluarea riscului

Calitatea, siguranța animalului ținută, siguranța utilizatorului și riscul de mediu asociate medicamentelor de uz veterinar vizate nu au fost evaluate în această procedură de sesizare. În plus, nu a fost evaluată

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](#)

bioechivalența medicamentelor generice, întrucât acest lucru s-a făcut în cadrul procedurilor de autorizare a punerii pe piață respective.

A fost identificat un risc cu privire la durata perioadelor de așteptare autorizate pentru bovine, ovine și porcine, care, pentru unele medicamente, s-ar putea să fie insuficientă pentru a permite scăderea reziduurilor de amoxicilină sub LMR respective în țesuturile comestibile și în lapte, reprezentând astfel un risc pentru consumatori.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscului

Pe baza datelor disponibile, au fost stabilite perioade de așteptare revizuite pentru Betamox LA 150 mg/ml suspensie injectabilă, denumirile asociate și medicamentele generice ale acestuia după administrarea intramusculară:

Bovine

Carne și organe: 39 de zile

Lapte: 108 ore (4,5 zile)

Porcine

Carne și organe: 42 de zile

Ovine

Carne și organe: 29 de zile

Lapte: Nu este autorizată utilizarea la ovinele care produc lapte pentru consum uman

Nu au fost prezentate date în sprijinul unei perioade de așteptare sigure în urma administrării subcutanate sau pe orice altă cale de administrare. Prin urmare, trebuie precizat clar în informațiile referitoare la medicament că la speciile de la care se obțin produse alimentare este autorizată doar administrarea intramusculară.

În plus, volumul maxim injectabil per loc de injectare trebuie restricționat la 15 ml pentru bovine și la 4 ml pentru ovine și porcine.

Aceste măsuri au fost considerate adecvate pentru a garanta siguranța consumatorilor.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

După evaluarea motivelor sesizării și a datelor disponibile, CVMP a concluzionat că perioadele de așteptare pentru bovine, ovine și porcine trebuie modificate conform recomandărilor și că volumul maxim injectabil trebuie limitat pentru a garanta siguranța consumatorilor.

Raportul general beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar Betamox LA 150 mg/ml soluție injectabilă, denumirile asociate și medicamentele generice ale acestuia continuă să fie pozitiv, sub rezerva introducerii modificărilor recomandate în textul informațiilor referitoare la medicament.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului

Întrucât:

- pe baza datelor disponibile privind depleția reziduurilor, CVMP a considerat că perioadele de așteptare pentru laptele, carnea și organele provenite de la bovinele, ovinele și porcinele tratate trebuie modificate, pentru a garanta siguranța consumatorilor;

- pe baza datelor disponibile privind depleția reziduurilor, CVMP a considerat că este necesară o limitare a volumelor injectabile;
- CVMP a considerat că raportul general beneficiu-risc rămâne pozitiv pentru medicamentele din cadrul acestei proceduri, sub rezerva introducerii modificărilor în informațiile referitoare la medicament;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Betamox LA 150 mg/ml soluție injectabilă și denumirile asociate, precum și pentru produsele generice ale acestuia, conform Anexei I, pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III.

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

În cazul în care bovinele, ovinele și/sau porcinele au fost deja aprobate ca specii-țintă, se vor utiliza formulările următoare în legătură cu speciile relevante:

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

...

Bovine, ovine și porcine – doar prin injecție intramusculară.

...

Volumul dozei este echivalentul a 1 ml per 10 kg greutate corporală. Dacă volumul dozei depășește 15 ml la bovine și 4 ml la ovine și porcine, acesta trebuie împărțit și injectat în două sau mai multe locuri.

...

4.11 Timp (Timpi) de așteptare

Bovine:

Carne și organe: 39 de zile

Lapte: 108 ore (4,5 zile)

Porcine:

Carne și organe: 42 de zile

Ovine:

Carne și organe: 29 de zile

Lapte: Nu este autorizată utilizarea la ovinele care produc lapte pentru consum uman.

Etichetare

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

...

Bovine, ovine și porcine – doar prin injecție intramusculară.

...

Volumul dozei este echivalentul a 1 ml per 10 kg greutate corporală. Dacă volumul dozei depășește 15 ml la bovine și 4 ml la ovine și porcine, acesta trebuie împărțit și injectat în două sau mai multe locuri

...

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Bovine:

Carne și organe: 39 de zile

Lapte: 108 ore (4,5 zile)

Porcine:

Carne și organe: 42 de zile

Ovine:

Carne și organe: 29 de zile

Lapte: Nu este autorizată utilizarea la ovinele care produc lapte pentru consum uman.

Prospect

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

...

Bovine, ovine și porcine – doar prin injecție intramusculară.

...

Volumul dozei este echivalentul a 1 ml per 10 kg greutate corporală. Dacă volumul dozei depășește 15 ml la bovine și 4 ml la ovine și porcine, acesta trebuie împărțit și injectat în două sau mai multe locuri.

...

10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Bovine:

Carne și organe: 39 de zile

Lapte: 108 ore (4,5 zile)

Porcine:

Carne și organe: 42 de zile

Ovine:

Carne și organe: 29 de zile

Lapte: Nu este autorizată utilizarea la ovinele care produc lapte pentru consum uman.