

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku,
druhy zvierat, cesta podania, držitelia rozhodnutia
o registrácii v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rakúsko	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting- Injektionssuspension für Tiere	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Rakúsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Belgicko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Bulharsko	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Bulharsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Chorvátsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspenzia za injekciu, za goveda, ovce, svinje, pse i mačky	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Chorvátsko	GENERA d.d. Svetonedeljska cesta 2 Kalinovica 10436 Rakov Potok Croatia	Simivet retard, 150 mg/mL, suspenzia za injekciu, za goveda, ovce, svinje, pse i mačky	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Cyprus	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Cyprus	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Česká republika	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Dánsko	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Dánsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Estónsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Fínsko	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Fínsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Francúzsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Nemecko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Grécko	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Grécko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Maďarsko	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.	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Maďarsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Maďarsko	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Írsko	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Írsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Taliansko	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	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Taliansko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Lotyšsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Lotyšsko	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	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Litva	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml, injekčné suspensija galvijams, kiaulėms, avims, šunims ir katėms	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Litva	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Nórsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Holandsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Poľsko	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Poľsko	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Poľsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Portugalsko	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Portugalsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Rumunsko	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rumunsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Slovenská republika	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Slovenská republika	Zoetis Česká republika, s.r.o náměstí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Slovenská republika	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Slovinsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Slovinsko	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzia za injiciranje	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Španielsko	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Švédsko	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Spojené kráľovstvo	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Spojené kráľovstvo	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie
Spojené kráľovstvo	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilín trihydrát	150 mg/ml	Injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne a/alebo subkutánne použitie

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia a súvisiace názvy a jeho generických liekov (pozri prílohu I)

1. Úvod

Amoxicilín je širokospektrálne β -laktámové antibiotikum patriace do skupiny aminopenicilínov. Toto liečivo má časovo ohraničený baktericídny účinok a pôsobí proti grampozitívnym a niektorým gramnegatívnym mikroorganizmom.

Liek Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia (ďalej len „Betamox LA“) a súvisiace názvy a jeho generické lieky sú injekčné roztoky, ktoré obsahujú 150 mg amoxicilínu (ako amoxicilín trihydrát) na 1 ml a sú určené na použitie u hovädzieho dobytku, oviec, ošípaných, psov a mačiek. Odporúčaná dávka je 15 mg amoxicilínu na kg telesnej hmotnosti, ktorá sa v prípade potreby môže po 48 hodinách zopakovať.

Žiadosť bola podaná podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES, t. j. ide o žiadosť o povolenie na uvedenie generického lieku Trymox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy a mačky, na trh v rámci decentralizovaného postupu (UK/V/0681/001/DC), pričom referenčným členským štátom bolo Spojené kráľovstvo. Referenčným liekom v Európe je liek Betamox LA, ktorý je už niekoľko desaťročí povolený v niektorých členských štátoch EÚ (napr. v Spojenom kráľovstve od roku 1986).

Na základe podobnosti zloženia medzi referenčným liekom Betamox LA a generickým liekom Trymox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia bola na generický liek uplatnená ochranná lehota referenčného lieku. Pre generický liek neboli k dispozícii žiadne údaje o odbúravaní rezíduí. Vzhľadom na to, že referenčný a generický liek sú kvalitatívne a kvantitatívne podobné, pokiaľ ide o liečivo a pomocné látky, biologická rovnocennosť bola akceptovaná.

Počas posúdenia poskytol referenčný členský štát niekoľko súhrnov údajov o odbúravaní rezíduí, na ktorých boli založené ochranné lehoty referenčného lieku. V rámci týchto štúdií o odbúravaní rezíduí však žiadnemu zo zvierat nebol podaný maximálny objem injekcie, a síce 20 ml na miesto podania injekcie, ako je uvedené v informáciách o lieku.

V rámci decentralizovaného postupu referenčný členský štát preskúmal ochrannú lehotu referenčného lieku a konštatoval, že v prípade mäsa a vnútorností u všetkých druhov sa pridaný faktor bezpečnosti zvýšil z 10 % na 30 % na účely kompenzácie nízkej telesnej hmotnosti zvierat.

Objem 20 ml na miesto podania injekcie vedie k 2-násobne až 6-násobne vyššej dávke v mieste podania injekcie pre veterinárne lieky v porovnaní s dávkami testovanými v štúdiách o odbúravaní rezíduí. Liek má navyše olejové zloženie, čo vedie k pomalej resorpcii a možnému zachovaniu rezíduí v miestach podania injekcie. Okrem toho, keďže je odbúravanie v mieste podania injekcie ovplyvnené dávkou aj objemom injekcie, vyššia dávka by mohla ovplyvniť reakcie v mieste podania injekcie (poškodenie tkaniva) a viesť k zmenám v pomere medzi plochou a hmotnosťou a k posunu odbúravania ku kinetike nultého radu. Obvykle to vedie k pomalšej resorpcii z miesta podania injekcie. Nemecko sa domnievalo, že doplnenie bezpečnostného faktora na zohľadnenie určenej vyššej dávky/objemu v mieste podania injekcie nie je preto vhodné a bez obmedzenia objemu injekcie na objemy, na ktoré sa vzťahujú štúdie o odbúravaní rezíduí, nie je možné zaistiť bezpečnosť spotrebiteľa.

Navyše sa konštatovalo, že v prípade lieku Betamox LA existovali v členských štátoch rozdiely medzi stanovenými ochrannými lehotami pre hovädzí dobytok, ovce a ošípané. Nemecko preto usúdilo, že

v záujme zdravia zvierat a ochrany bezpečnosti spotrebiteľov v Únii je potrebné postúpiť túto vec Výboru pre lieky na veterinárne použitie (CVMP).

Nemecko požiadalo výbor CVMP, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí pre liek Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia a súvisiace názvy a jeho generické lieky a aby odporučil primerané ochranné lehoty pre liečený hovädzí dobytok, ovce a ošípané. Výbor CVMP bol tiež požiadaný, aby zvážil, či sú možné ďalšie opatrenia na riadenie rizík pre príslušné veterinárne lieky (napr. obmedzenie objemu injekcie na miesto podania injekcie).

2. Diskusia o dostupných údajoch

Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Boli prijaté informácie týkajúce sa zloženia dotknutých liekov. Keďže sú zloženia veľmi podobné, očakáva sa, že všetky prípravky vykazujú rovnaké správanie, pokiaľ ide o absorpciu v mieste podania injekcie. V dôsledku toho výbor CVMP usúdil, že by bolo možné uplatniť jednotnú ochrannú lehotu pre všetky príslušné veterinárne lieky, ktorých sa toto konanie o postúpenej veci týka.

Údaje o odbúravaní rezíduí

Odbúravanie rezíduí v mäse a vnútornostiach hovädzieho dobytku

Súbor údajov obsahoval projekt pozostávajúci z troch štúdií o odbúravaní rezíduí vykonaných v roku 1995, ktorý sa považoval len za historicky významný a informatívny, ako aj najnovšiu štúdiu vykonanú v roku 2019, ktorá je v súlade so súčasnými usmerneniami a bola použitá na stanovenie ochrannej lehoty.

V tejto štúdii odbúravania rezíduí, ktorá bola vykonaná v súlade so správnou laboratórnou praxou (GLP), bolo dvadsať zmiešaných plemien hovädzieho dobytku (10 samcov a 10 samíc) vo veku 9 až 13 mesiacov a s telesnou hmotnosťou 269 až 371 kg rozdelených do piatich skupín po štyroch zvieratách (dvaja samci a dve samice) na skupinu. Liek Betamox LA bol podávaný intramuskulárne injekciou do krku a stehenného svalu dvakrát v intervale 48 hodín pri odporúčanej dávke 15 mg amoxicilínu na kg telesnej hmotnosti (t. j. 1 ml lieku na 10 kg telesnej hmotnosti). Maximálny objem dávky bol 15 ml na miesto podania injekcie, takže každému zvieraťu boli podané najmenej dve injekcie.

Zvieratá boli porazené v 6., 12., 18., 24. a 30. deň po poslednom intramuskulárnom podaní. Vzorky tkaniva [z bedrového svalu, pečene, perirenálneho tuku, obličky a z miesta podania injekcie (jadro a okolie)] boli odobraté a analyzované validovanou metódou kvapalinovej chromatografie s tandemovou hmotnostnou spektrometriou (LCMS/MS) s nízkym limitom kvantifikácie (LLOQ) 20 ng/g pre všetky tkanivá.

Všetky vzorky, ktoré neboli z miesta podania injekcie (z bedrového svalu, pečene, perirenálneho tuku a obličky) a ktoré boli odobraté vo všetkých časových úsekoch porážky, obsahovali koncentrácie amoxicilínu nižšie ako LLOQ (20 ng/g). Vzorky z miesta podania injekcie vykazovali rezíduá nad hodnotou maximálnej hladiny rezíduí (MRL) 50 µg/kg v 6., 12., 18. a 24. deň po podaní, pričom v 30. deň boli všetky hladiny nižšie ako MRL.

Miesto podania injekcie sa považovalo za rozhodujúce tkanivo na výpočet ochrannej lehoty, pretože koncentrácie rezíduí tu boli vyššie ako hodnota MRL do 24. dňa po podaní. V 12. a 24. deň každá jedna vzorka preukázala výrazne vyššiu koncentráciu rezíduí vo vzorke z okolia miesta vpichu v porovnaní so vzorkou zo stredu miesta vpichu. V súlade s usmernením výboru CVMP k rezíduám v mieste podania injekcie (EMA/CVMP/542/2003)¹ sa v tomto prípade nemá tento bod zahrnúť do štatistických výpočtov a mohol by sa uplatňovať alternatívny prístup. Na základe celkových dostupných údajov

¹ CVMP guideline on injection site residues (EMA/CVMP/542/2003) – [link](#)

dospel výbor CVMP k záveru, že sa má použiť alternatívny prístup opísaný v usmernení výboru CVMP na stanovenie ochranných lehôt pre jedlé tkanivá (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² a má sa pridať 30 % bezpečnostné rozpätie, čo znamená ochrannú lehotu pre mäso a vnútornosti hovädzieho dobytku v dĺžke 39 dní.

V prípade intramuskulárneho podania dospel výbor CVMP navyše k záveru, že maximálny objem injekcie na miesto podania injekcie sa u hovädzieho dobytku má obmedziť na 15 ml (t. j. najvyšší testovaný objem).

Odbúravanie rezíduí v mäse a vnútornostiach oviec

Súbor údajov obsahoval projekt pozostávajúci z troch štúdií o odbúravaní rezíduí vykonaných v roku 1995, ktorý sa považoval len za historicky významný a informatívny, ako aj najnovšiu štúdiu vykonanú v roku 2019, ktorá je v súlade so súčasnými usmerneniami a bola použitá na stanovenie ochrannej lehoty.

V tejto štúdii odbúravania rezíduí, ktorá bola vykonaná v súlade s GLP, bolo tridsať zmiešaných plemien oviec (15 samcov a 15 samíc) vo veku približne 5 mesiacov a s telesnou hmotnosťou 36,0 až 47,4 kg rozdelených do piatich skupín po šiestich zvieratách (traja samci a tri samice) na skupinu. Liek Betamox LA bol podávaný intramuskulárne injekciou do krku a stehenného svalu dvakrát v intervale 48 hodín pri odporúčanej dávke 15 mg amoxicilínu na kg telesnej hmotnosti (t. j. 1 ml lieku na 10 kg telesnej hmotnosti). Maximálny objem dávky bol 4 ml na miesto podania injekcie, takže každému zvieraťu boli podané najmenej dve injekcie.

Zvieratá boli porazené v 8., 16., 24., 32. a 40. deň po poslednom intramuskulárnom podaní. Vzorky tkaniva [z bedrového svalu, pečene, perirenálneho tuku, obličky a z miesta podania injekcie (jadro a okolie)] boli odobraté a analyzované validovanou metódou LCMS/MS s LLOQ 20 ng/g pre všetky tkanivá.

Všetky vzorky, ktoré neboli z miesta podania injekcie (z bedrového svalu, pečene, perirenálneho tuku a obličky), a vzorka z okolia miesta vpichu injekcie, ktoré boli odobraté vo všetkých časových úsekoch porážky, obsahovali koncentrácie amoxicilínu nižšie ako LLOQ (20 ng/g). Vzorky z miesta podania injekcie vykazovali reziduá nad hodnotou MRL v 8. a 16. deň po podaní. Od 24. dňa boli všetky koncentrácie rezíduí nižšie ako hodnota MRL.

Miesto podania injekcie sa považovalo za rozhodujúce tkanivo na výpočet ochrannej lehoty, pretože koncentrácie rezíduí tu boli vyššie ako hodnota MRL do 16. dňa po podaní. Keďže nebol k dispozícii dostatok časových úsekov s nameranými hodnotami rezíduí, nie je možné použiť štatistický prístup a namiesto toho by sa mal uplatniť alternatívny prístup, ako je opísaný vo vyššie uvedenom usmernení výboru CVMP (EMA/CVMP/SWP/735325/2012). Na základe celkových dostupných údajov dospel výbor CVMP k záveru, že sa má použiť alternatívny prístup a má sa pridať 20 % bezpečnostné rozpätie, čo znamená ochrannú lehotu pre mäso a vnútornosti oviec v dĺžke 29 dní.

V prípade intramuskulárneho podania dospel výbor CVMP navyše k záveru, že maximálny objem injekcie na miesto podania injekcie sa má u oviec obmedziť na 4 ml (t. j. najvyšší testovaný objem).

Odbúravanie rezíduí v mäse a vnútornostiach ošípaných

Súbor údajov obsahoval projekt pozostávajúci z troch štúdií o odbúravaní rezíduí vykonaných v roku 1995, ktorý sa považoval len za historicky významný a informatívny, ako aj najnovšiu štúdiu vykonanú v roku 2019, ktorá je v súlade so súčasnými usmerneniami a bola použitá na stanovenie ochrannej lehoty.

² CVMP guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues (EMA/CVMP/SWP/735325/2012 – Rev. 1) – [link](#)

V tejto štúdii odbúravania rezíduí, ktorá bola vykonaná v súlade s GLP, bolo tridsať zmiešaných plemien ošípaných (15 samcov a 15 samíc) vo veku približne 3 mesiace a s telesnou hmotnosťou 51,8 až 69,2 kg rozdelených do piatich skupín po šiestich zvieratách (traja samci a tri samice) na skupinu. Liek Betamox LA bol podávaný intramuskulárne injekciou do krku a stehenného svalu dvakrát v intervale 48 hodín pri odporúčanej dávke 15 mg amoxicilínu na kg telesnej hmotnosti (t. j. 1 ml lieku na 10 kg telesnej hmotnosti). Maximálny objem dávky bol 4 ml na miesto podania injekcie, takže každému zvieraťu boli podané najmenej dve injekcie.

Zvieratá boli porazené v 8., 16., 24., 32. a 40. deň po poslednom intramuskulárnom podaní. Vzorky tkaniva [z bedrového svalu, pečene, tuku s kožou, obličky a z miesta podania injekcie (jadro a okolie)] boli odoberané a analyzované validovanou metódou LCMS/MS s LLOQ 20 ng/g pre všetky tkanivá.

V prípade všetkých vzoriek, ktoré neboli z miesta podania injekcie (z bedrového svalu, pečene, obličky a tuku s kožou), boli koncentrácie amoxicilínu vo všetkých časových úsekoch porážky nižšie ako LLOQ (20 ng/g). Vzorky z miesta podania injekcie vykazovali rezíduá nad hodnotou MRL v 8. a 16. deň po podaní. Od 24. dňa boli všetky koncentrácie rezíduí nižšie ako hodnota MRL.

Miesto podania injekcie sa považovalo za rozhodujúce tkanivo na výpočet ochrannej lehoty, pretože koncentrácie rezíduí tu boli vyššie ako hodnota MRL do 16. dňa po podaní. V 8. deň však mali tri vzorky z okolia miesta vpichu vyššie koncentrácie rezíduí než zodpovedajúca vzorka zo stredu miesta vpichu a v 24. deň mali dve vzorky z okolia vyššiu koncentráciu rezíduí než zodpovedajúca vzorka zo stredu. V súlade s vyššie uvedeným usmernením výboru CVMP k rezíduám v mieste podania injekcie (EMA/CVMP/542/2003) by sa v tomto prípade nemá tento bod zahrnúť do štatistických výpočtov a má sa uplatňovať alternatívny prístup. Na základe celkových dostupných údajov dospel výbor CVMP k záveru, že sa má použiť alternatívny prístup opísaný vo vyššie uvedenom usmernení výboru CVMP (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) a má sa pridať 30 % bezpečnostné rozpätie, čo znamená ochrannú lehotu pre mäso a vnútornosti ošípaných v dĺžke 42 dní.

V prípade intramuskulárneho podania dospel výbor CVMP navyše k záveru, že maximálny objem injekcie na miesto podania injekcie sa u ošípaných má obmedziť na 4 ml (t. j. najvyšší testovaný objem).

Odbúravanie rezíduí v kravskom mlieku

K dispozícii bola jedna štúdia o odbúravaní rezíduí, ktorá bola vykonaná v roku 1993 v súlade s GLP/QA a v ktorej bolo použitých osem frízskych dojníc vo veku 3 až 8 rokov s telesnou hmotnosťou 480 až 620 kg. Liek Betamox LA bol podaný intramuskulárne dvakrát v rozmedzí 48 hodín v dávke 15 mg amoxicilínu na kg telesnej hmotnosti (t. j. 1 ml lieku na 10 kg telesnej hmotnosti). Maximálny objem dávky na miesto podania injekcie bol 20 ml a u každého zvierať boli použité 3 až 4 miesta. Dojené boli dvakrát denne v intervale 10 až 14 hodín. Vzorky mlieka boli odoberané z celkovej produkcie mlieka každého zvieraťa 5 dní a analyzované pomocou mikrobiologickej metódy, pričom LOQ dosahovali 0,003 µg/ml.

Koncentrácie rezíduí boli nižšie ako LOQ od časového úseku 72 hodín. Na základe metódy času do bezpečnej koncentrácie (TTSC) opísanej v usmernení výboru CVMP k stanoveniu ochranných lehôt pre mlieko (EMA/CVMP/473/1998)³ bola navrhnutá ochranná lehota 9 dojení, t. j. 108 hodín (4,5 dňa) pre mlieko liečeného hovädzieho dobytká.

Táto štúdia odbúravania rezíduí v mlieku nebola vykonaná v súlade s vyššie uvedeným usmernením výboru CVMP (EMA/CVMP/473/1998). Použitých bolo len 8 zvierat a LOQ 3 µg/kg sa približovalo k hodnote MRL 4 µg/kg. Použitá metóda TTSC však zohľadňuje neistotu v dôsledku malej veľkosti vzorky, keďže sa zakladá na tolerančných limitoch (menšia veľkosť vzorky vedie k väčším tolerančným

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

limitom). Metóda TTSC ďalej používa len informácie o tom, či sú pozorované hodnoty vyššie alebo nižšie ako hodnota MRL, pričom sa však nespolieha na presnú hodnotu pozorovania. Podobná hodnota LOQ a MRL sa preto nepovažuje za rozhodujúcu pre túto metódu. 108-hodinová ochranná lehota (4,5 dňa) pre kravské mlieko sa preto považuje za prijateľnú.

Odbúravanie rezíduí v ovčom mlieku

V prípade ovčieho mlieka neboli poskytnuté žiadne údaje o rezíduách a bolo navrhnuté začlenenie informačnej vety do informácií o lieku s cieľom vylúčiť používanie u oviec produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu.

Usmernenie výboru CVMP k požiadavkám na bezpečnosť a údaje o rezíduách v prípade farmaceutických veterinárnych liekov určených na zriedkavé použitie alebo na použitie v prípade zriedkavých živočíšnych druhov (MUMS)/na obmedzenom trhu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)⁴ obsahuje ustanovenie o extrapolácii ochranných lehôt mlieka z hlavných druhov na zriedkavé druhy zvierat, t. j. v tomto prípade z kravského mlieka na ovčie mlieko. Okrem nedostatku údajov o odbúravaní rezíduí týkajúcich sa lieku v ovčom mlieku pre veterinárne lieky, na ktoré sa vzťahuje toto konanie o postúpení veci, však nie sú v súhrnnej správe výboru CVMP o MRL pre amoxicilín dostupné žiadne farmakokinetické údaje ani údaje o odbúravaní rezíduí⁵ na porovnanie farmakokinetiky alebo rezíduí medzi druhmi. Výbor CVMP preto dospel k záveru, že nie je možné stanoviť bezpečnú ochrannú lehotu pre ovčie mlieko pre veterinárne lieky zahrnuté do tohto konania o postúpenej veci.

3. Posúdenie pomeru prínosu a rizika

Úvod

Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí v prípade lieku Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia a súvisiace názvy a jeho generických liekov a odporučil primerané ochranné lehoty (pre mlieko, mäso a vnútornosti) pre liečený hovädzí dobytok, ovce a ošípané.

Posúdenie prínosu

Hoci účinnosť príslušných liekov u hovädzieho dobytku, oviec a ošípaných nebola v rámci tohto postupu osobitne posúdená, lieky, ktoré sú predmetom posúdenia, sa považujú za účinné.

Posúdenie rizík

V tomto konaní o postúpenej veci sa neposudzovala kvalita, bezpečnosť cieľových zvierat, bezpečnosť používateľov ani riziko pre životné prostredie v súvislosti s dotknutými veterinárnymi liekmi. Ďalej nebola hodnotená biologická rovnocennosť generických liekov, keďže bola vykonaná v rámci príslušných postupov týkajúcich sa registrácie.

Bolo identifikované riziko týkajúce sa dĺžky schválených ochranných lehôt pre hovädzí dobytok, ovce a ošípané, ktoré môžu byť v prípade niektorých liekov nedostatočné, aby umožnili pokles rezíduí amoxicilínu na nižšiu hodnotu, ako sú príslušné MRL pre jedlé tkanivá a mlieko, čo predstavuje riziko pre spotrebiteľov.

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](#)

Opatrenia na riadenie alebo zmiernenie rizík

Na základe dostupných údajov, revidovaných ochranných lehôt pre liek Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia a súvisiace názvy a jeho generické lieky bolo stanovené toto intramuskulárne použitie:

Hovädzí dobytok

Mäso a vnútornosti: 39 dní

mlieko: 108 hodín (4,5 dní).

ošípané

Mäso a vnútornosti: 42 dní

ovce

Mäso a vnútornosti: 29 dní

mlieko: Liek nie je povolený na použitie u oviec produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu

Na podporu bezpečnej ochrannej lehoty po podkožnej alebo inej ceste podania neboli poskytnuté žiadne údaje. V informáciách o lieku sa má preto jasne uviesť, že pre druhy určené na produkciu potravín je povolené len intramuskulárne použitie.

Okrem toho sa má maximálny objem injekcie na miesto podania injekcie obmedziť na 15 ml pre hovädzí dobytok a 4 ml pre ovce a ošípané.

Tieto opatrenia boli považované za primerané na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov.

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Vzhľadom na dôvody postúpenia veci a dostupné údaje dospel výbor CVMP k záveru, že ochranné lehoty pre hovädzí dobytok, ovce a ošípané sa majú zmeniť, ako sa odporúča, a že sa má obmedziť maximálny objem injekcie s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov.

Celkový pomer prínosu a rizika veterinárneho lieku Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia a súvisiace názvy a jeho generických liekov zostáva pozitívny s podmienkou vykonania odporúčaných zmien v informáciách o lieku.

Odôvodnenie zmeny súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov

Kedže

- na základe dostupných údajov o odbúravaní rezíduí výbor CVPM usúdil, že ochranné lehoty pre mlieko, mäso a vnútornosti pochádzajúce z liečeného hovädzieho dobytka, oviec a ošípaných sa majú zmeniť s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov,
- na základe dostupných údajov o odbúravaní rezíduí výbor CVMP usúdil, že je potrebné obmedzenie objemov injekcie,
- výbor CVMP usúdil, že celkový pomer prínosu a rizika pre lieky, ktorých sa tento postup týka, zostáva pozitívny s podmienkou vykonania zmien v informáciách o lieku,

výbor CVMP odporučil zmenu registrácií pre liek Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia a súvisiace názvy a jeho generické lieky uvedené v prílohe I, ktorých súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú uvedené v prílohe III.

Príloha III

Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov

Po schválení hovädzieho dobytku, oviec a/alebo ošípaných ako cieľových druhov sa má použiť ďalej uvedené znenie podľa príslušných druhov:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

...

Hovädzí dobytok, ovce a ošípané – len intramuskulárne podanie injekciou.

...

Objem dávky sa rovná 1 ml na 10 kg telesnej hmotnosti. Ak objem dávky prekročí 15 ml u hovädzieho dobytku a 4 ml u oviec a ošípaných, má sa rozdeliť a podať na dvoch alebo viacerých miestach.

...

4.11 Ochranná(-é) lehota(-y)

Dobytok:

Mäso a vnútornosti: 39 dní

mlieko: 108 hodín (4,5 dní).

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: 42 dní

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 29 dní

mlieko: Liek nie je povolený na použitie u oviec produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu.

Označenie obalu

7. SPÔSOB A CESTA (-Y) PODANIA LIEKU

...

Hovädzí dobytok, ovce a ošípané – len intramuskulárne podanie injekciou.

...

Objem dávky sa rovná 1 ml na 10 kg telesnej hmotnosti. Ak objem dávky prekročí 15 ml u hovädzieho dobytku a 4 ml u oviec a ošípaných, má sa rozdeliť a podať na dvoch alebo viacerých miestach.

...

8. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

Dobytok:

Mäso a vnútornosti: 39 dní

mlieko: 108 hodín (4,5 dní).

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: 42 dní

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 29 dní

mlieko: Liek nie je povolený na použitie u oviec produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu.

Písomná informácia pre používateľov

8DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

...

Hovädzí dobytok, ovce a ošípané – len intramuskulárne podanie injekciou.

...

Objem dávky sa rovná 1 ml na 10 kg telesnej hmotnosti. Ak objem dávky prekročí 15 ml u hovädzieho dobytka a 4 ml u oviec a ošípaných, má sa rozdeliť a podať na dvoch alebo viacerých miestach.

...

10. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

Dobytok:

Mäso a vnútornosti: 39 dní

mlieko: 108 hodín (4,5 dní).

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: 42 dní

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 29 dní

mlieko: Liek nie je povolený na použitie u oviec produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu.