

Приложение I

Списък на наименованията, фармацевтичната форма, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, животинските видове, начините на приложение, заявителите/притежателите на разрешение за употреба в държавите членки

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на разрешение за употреба	Наименование на продукта	Международно непатентно име (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Австрия	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, телета, прасета, коне, малки жребчета, кучета, котки	SC, IM, бавно IV
Белгия	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, кучета, котки	SC, IM, бавно IV
Белгия	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Свине	IM
Белгия	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда (телета)	IM
България	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, кучета, котки	IM, SC, IV

България	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	гентамицин	40 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, кучета, котки	IM, SC, IV
България	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, телета, прасета	IM
България	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор / GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	гентамицин	40 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета, прасета, кучета, котки	IM, SC
Хърватия	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	гентамицин	80 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, непредназначен и за месо коне, прасета, кучета, котки	IM (говеда, прасета), IV (коне), SC (кучета, котки)
Хърватия	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	гентамицин	80 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, кучета, котки	IM, SC

Кипър	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT, 50 mg/ml, solution for injection for calves and piglets up to one month old.	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Новородени телета и прасета до едномесечна възраст	IM, SC, бавно IV
Кипър	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	гентамицин	85.0 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, кучета, котки	IM, SC, бавно IV
Чешка република	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета, малки жребчета и прасета на възраст един месец	IM, SC, бавно IV
Чешка република	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	гентамицин	81 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета, прасета, кучета	IM, IV
Естония	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне	IM

Эстония	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета	IM
Эстония	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета, кучета	IM, IV, SC
Эстония	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета, кучета	IM, IV
Франция	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	гентамицин	40000 UI/ml	инжекционен разтвор	Телета, кучета, котки	IM, IV
Франция	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	гентамицин	40000 UI/ml	инжекционен разтвор	Телета	IM, IV
Франция	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	гентамицин	40000 UI/ml	инжекционен разтвор	Телета, кучета, котки	IM, IV

Франция	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	гентамицин	50000 UI/ml	инжекционен разтвор	Телета, малки прасета	IM
Германия	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, за които е декларирано, че не са предназначени за клане за човешка консумация, кучета, котки	IM, IV, SC
Германия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, за които е декларирано, че не са предназначени за клане за човешка консумация, кучета, котки	IM, IV, SC

Германия	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Löhner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, за които е декларирано, че не са предназначени за клане за човешка консумация, кучета, котки	IM, IV, SC
Германия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, за които е декларирано, че не са предназначени за клане за човешка консумация, кучета, котки	IM, IV, SC
Германия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, за които е декларирано, че не са предназначени за клане за човешка консумация, кучета, котки	IM, IV, SC

Германия	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	гентамицин	85 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, за които е декларирано, че не са предназначени за клане за човешка консумация, кучета, котки	IM, IV, SC
Германия	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, кучета, котки	IM, IV, SC
Германия	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, кучета, котки, декоративни птички	IM, IV, SC
Гърция	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета, кучета, котки	IM
Гърция	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета, прасета, кучета	IM
Унгария	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, кучета	говеда, прасета: IM кучета: IM или SC

Ирландия	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда	IM
Италия	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета, малки прасета (през 1 ^{вия} месец от живота)	IM, SC, бавно IV
Италия	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета, малки прасета (през 1 ^{вия} месец от живота)	IM, SC, бавно IV
Италия	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета, малки прасета, кучета, котки	IM, IV, ендоперитонеал но
Латвия	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, кучета, котки	IM, IV, SC
Латвия	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	гентамицин	85 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, кучета, котки	IM, IV, SC

Латвия	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, коне, кучета, котки	IM, IV, SC
Латвия	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, кучета	IM, IV, SC
Латвия	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	триметопри м гентамицин сулфат сулфадиметоксинум	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, кучета, котки	IM
Латвия	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, кучета, котки	IM, SC, бавно IV
Латвия	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, кучета	IM, SC, бавно IV
Латвия	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, коне, кучета, котки	IM, SC, бавно IV

Литва	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, кучета, котки	IM, IV, SC
Литва	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, телета, прасета, малки прасета, коне, кучета, котки	IM, IV, SC
Литва	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	гентамицин	85 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, телета, прасета, малки прасета, малки прасета в процес на отбиване, коне, малки жребчета, кучета, котки	IM, IV, SC
Литва	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, телета, прасета	IM
Малта	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета на възраст до 13 седмици	IM

Малта	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	триметопри м гентамицин сулфа- диметоксин	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета	IM
Малта	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	гентамицин	40 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, телета, прасета, малки прасета	IM, бавно IV
Португалия	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	гентамицин	40 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, коне, кучета, котки	IM, бавно IV
Португалия	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, кучета, котки	IM, SC (само при кучета)
Португалия	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	гентамицин	40 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда (телета), прасета (малки прасета), птици (пилета, пуйки), кучета, котки	IM, бавно IV

Румъния	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета, малки прасета, кучета, котки	IM
Румъния	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета	IV, IM, SC
Румъния	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, кучета, котки	IM, бавно IV, SC
Република Словакия	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета и малки прасета в първия месец от живота им, коне, за които е декларирано, че не са предназначени за клане за консумация от хора	IM, SC, бавно IV

Словения	KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto Slovenia	GENTAMICIN KRKA 80 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	гентамицин	80 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда, прасета, кучета, котки	IM
Испания	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	гентамицин	40 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда (телета до 250 kg), коне, които не са предназначени за храна	IM, бавно IV
Испания	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	гентамицин	40 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда (телета до 250 kg), коне, които не са предназначени за храна, кучета, котки	IM, бавно IV
Испания	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	гентамицин	40 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда (телета до 250 kg), коне, които не са предназначени за храна, кучета, котки	IM, бавно IV
Испания	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	гентамицин	40 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда (телета до 250 kg), коне, които не са предназначени за храна, кучета, котки	IM, бавно IV

Испания	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	гентамицин	80 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда (телета до 250 kg), коне, които не са предназначени за храна, кучета, котки	IM, бавно IV
Испания	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	гентамицин	40 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда (телета до 250 kg), коне, които не са предназначени за храна, кучета, котки	IM, бавно IV
Испания	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	гентамицин	60 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда (телета до 250 kg), коне, които не са предназначени за храна, кучета	IM, бавно IV
Испания	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	гентамицин	40 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда (телета до 250 kg), прасета (малки прасета сукалчета), коне, които не са предназначени за храна, кучета, котки	IM, бавно IV

Испания	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета (на възраст до 13 седмици)	IM
Испания	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета (на възраст до 13 седмици)	IM
Испания	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	гентамицин	5 mg/ml	инжекционен разтвор	Малки прасета, кучета, котки	IM
Испания	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	гентамицин	50 mg/ml	инжекционен разтвор	Говеда (телета до 250 kg)	IM, бавно IV
Нидерланди я	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	гентамицин	100 mg/ml	инжекционен разтвор	Телета на възраст до 13 седмици	IM

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна на кратката характеристика на продукта

Цялостно обобщение на научната оценка на ветеринарномедицинските лекарствени продукти, съдържащи гентамицин под формата на инжекционни разтвори за приложение при говеда и прасета (вж. приложение I)

1. Въведение

Гентамицин е аминогликозиден антибиотик, предназначен за лечение на различни бактериални инфекции. Обикновено се използва като сулфатна сол. Във ветеринарната медицина гентамицинът се използва основно под формата на инжекционен разтвор за говеда, прасета, коне, котки и кучета.

След заявление за разрешение за употреба до Белгийската федерална агенция по лекарствата и здравните продукти (Belgian Federal Agency for Medicines and Health Product) по чл. 13, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО с измененията ѝ, т.е. заявление за генеричен лекарствен продукт, се оказва, че не са генерирани специфични за продукта данни за остатъчни вещества в подкрепа на карентните срокове за месо и вътрешни органи от говеда и прасета за референтния продукт Genta 100 mg/ml, както е разрешен за употреба в Германия. Белгия не е в състояние да потвърди безопасността на карентните срокове от 95 дни за говеда и 60 дни за прасета, използвайки данните, достъпни в CVMP EPMAR относно гентамицин (ЕМЕА/MRL/803/01)¹. Освен това, данни за сравними продукти, достъпни в Белгия, ясно показват, че остатъчните вещества може да са над максимално допустимата граница на остатъчни вещества (МДГОВ) при предложените карентни срокове. Поради това Белгия е приела, че безопасността на консуматорите не е гарантирана при карентните срокове, определени за референтния продукт Genta 100 mg/ml (притежател на разрешението за употреба (ПРУ): CP-Pharma) и следователно за неговия генеричен продукт Emdogent 100 (заявител: Emdoka).

Също така, Белгия е забелязала, че на територията на Европейския съюз съществува разлика между одобрените карентни срокове за говеда и прасета за ветеринарномедицински продукти, съдържащи гентамицин под формата на инжекционен разтвор, т.е. за говеждо месо и вътрешни органи от 28 дни до 210 дни; за краве мляко от 2 до 7 дни, като на някои от продуктите е обозначено „да не се използва при крави, чието мляко е предназначено за консумация от хора“; и за свинско месо и вътрешни органи от 28 дни до 150 дни.

Ето защо на 8 януари 2016 г. Белгия започна процедура по член 35 на Директива 2001/82/ЕО за ветеринарномедицинските продукти, които съдържат гентамицин под формата на инжекционни разтвори за приложение при говеда и прасета. От Комитета за ветеринарномедицински лекарствени продукти (CVMP) е изискано да преразгледа всички налични данни за елиминирането на остатъчни вещества и препоръчаните карентни срокове за говеда (за месо и мляко) и за прасета.

¹ CVMP EPMAR for gentamicin (ЕМЕА/MRL/803/01) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014350.pdf

2. Обсъждане на наличните данни

Елиминиране на остатъчни вещества от говеждо месо и вътрешни органи

При всички предоставени проучвания за елиминиране на остатъчни вещества, гентамицинът се използва под формата на инжекционен воден разтвор и се прилага чрез интрамускулния път на въвеждане.

Предоставено е проучване при телета, съответстващо на изискванията на добрата лабораторна практика, което се отнася за продукта Aagent 50 mg/ml инжекционен разтвор (ПРУ: Fatro). Дизайнът на проучването съответства на настоящите стандарти. Проучването е проведено върху телета на възраст под 1 месец. Групи от по 5 животни са третирани с доза от 4 mg/kg телесно тегло (тт) веднъж дневно в продължение на 3 дни и са заклани съответно 30, 40, 50, 60, 70, 80 и 90 дни след последната приложена доза. Анализирани са бъбрек, черен дроб, тлъстина, мускул и мястото на инжектиране (сърцевина и околна зона) с помощта на валидиран HPLC/MS-MS метод (високоразделителна течна хроматография/мас-спектроскопия). Чрез анализ на резултатите за всяка тъкан се извежда максимален карентен срок от 103 дни, който се отнася до елиминиране на остатъчните вещества от черния дроб, и е получен чрез използване на статистически методи в съответствие с документа с насоки на CVMP за подхода на хармонизиране на карентните срокове (ЕМЕА/CVMP/036/95)².

Продуктът Aagent 50 mg/ml инжекционен разтвор е тестван и при проучвания за елиминиране при възрастни говеда. Проучването съответства на правилата на добрата лабораторна практика, ПРУ (Fatro) го приема за предварително проучване. Не са взети контролни проби от зоната около мястото на инжектиране. Измереното остатъчно вещество (гентамицин) не съответства на утвърдения маркер за остатъчни вещества и долната граница на количественото определяне (LLOQ) на HPLC-MS/MS метода е равна на МДГОВ за мускул и тлъстина на говеда. Не са представени данни за стабилност. Проучването включва групи от по 4 животни, получаващи доза от 4 mg/kg тт веднъж дневно в продължение на 5 дни, които са заклани 21, 35, 49 и 70 дни след последната приложена доза. Анализирани са бъбрек, черен дроб, тлъстина, мускул и мястото на инжектиране. На ден 70, който е последната времева точка за вземане на проби, концентрацията на гентамицина продължава да надвишава МДГОВ при всички проби от черен дроб и от бъбрек, като някои от стойностите са над 2 пъти повече от актуалните МДГОВ за бъбрек и над 3 пъти — за черен дроб. На базата на тези данни не е възможно да се установи надежден карентен срок.

Предоставено е проучване, което съответства на изискванията на добрата лабораторна практика, и е проведено с Gentamicina 4% solucion inyectabile (приложимо към Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml и Purmicina 40 mg/ml (ПРУи: Laboratorios Calier, Laboratorios Mayo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven и Cenavisa)). Проучването отговаря на актуалните стандарти, въпреки че не са анализирани тлъстина и мускул (освен тези от мястото на инжектиране). С оглед обаче на цялостните налични данни за елиминиране на остатъчен гентамицин се знае, че тлъстината и мускулът (с изключение на мускул от мястото на инжектиране) не са ограничаващи тъкани. Включените в проучването животни са преживящи телета на възраст 6-7 месеца. Групи от по 4 животни са третирани с доза от 4 mg/kg тт на всеки 12 часа в продължение на 3 дни и са заклани съответно 80, 100, 130 и 170 дни след последното приложение. Анализирани са бъбрек, черен дроб и мястото на инжектиране (сърцевина и околна зона) с помощта на валидиран HPLC/MS-MS метод (високоразделителна течна хроматография/мас-спектроскопия). От анализа на резултатите за всяка тъкан се извежда максимален карентен срок от 192 дни, който е свързан с елиминиране на остатъчните вещества в черния дроб и е изчислен със статистически метод.

² CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (ЕМЕА/CVMP/036/95) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf

Представено е и друго проучване при телета, свързано с продукта Vetrigen (ПРУ: Ceva Sante Animale), но не съответстващо на правилата на добрата лабораторна практика. Проучването се отнася за непреживящи животни, които тежат приблизително 50 — 60 kg. Групи от по 3 животни са третирани с доза от 4 mg/kg тт на всеки 12 часа в продължение на 4,5 дни (9 инжекции) и са заклани съответно 15 и 60 дни след последното приложение. Анализирани са бъбрек, черен дроб, тлъстина, мускул и мястото на инжектиране, без контролна проба от околната зона, с помощта на микробиологичен метод, за който липсват адекватни валидиращи данни. При клането в последната времева точка, т.е. ден 60, нивата на остатъчните вещества са под МДГОВ в черния дроб и бъбрека, но не е възможно да се даде стабилно заключение по отношение на тлъстина, мускул и конкретно за мястото на инжектиране, тъй като свързващата граница на чувствителност е два пъти по-висока от МДГОВ. Като цяло, определянето на карентни срокове на базата на това проучване е невъзможно.

Предоставено е проучване, съответстващо на добрата лабораторна практика, което е проведено с Genta-ject 10% (ПРУ: Dopharma). Проучването отговаря на актуалните стандарти, въпреки че аналитичният метод е микробиологичен и не е взета контролна проба от зоната около мястото на инжектиране (от друга страна, са анализирани по две места на инжектиране от всяко животно — по едно от всяка страна). Микробиологичният метод е адекватно валидиран. Включените животни са непреживящи телета на възраст приблизително 3 месеца, за които се съобщава, че по време на проучването са хранени с твърда храна. Групи от по 4 животни са третирани с доза от 2 mg/kg тт на всеки 12 часа в продължение на 3 дни и са заклани съответно 76, 90, 104 и 126 дни след последното приложение. Анализирани са бъбрек, черен дроб, мускул, тлъстина и мястото на инжектиране. Прилагането на статистически метод е било невъзможно за всички ядивни тъкани, поради наличие на недостатъчен брой данни. Чрез използване на алтернативен метод за данните от бъбрек и при поле на безопасност от 10% е изведен карентен срок от 139 дни.

Продуктите Forticine разтвор 1% и 4% (ПРУ: Vetoquinol) са изследвани в условията на едно основно проучване с фокус върху бъбрек, черен дроб и мускул, при което е използван 1% разтвор, както и потвърждаващо проучване, при което е използван 4% разтвор след доказване на неговата плазмена биоеквивалентност на концентрацията от 1%, като при тях са анализирани само местата на инжектиране. И при двете проучвания са включени телета на възраст максимум 1,5 месеца, за които се предполага, че не преживят. Проучванията или не съответстват на добрата лабораторна практика, или няма данни за съответствие.

При основното проучване е приложена доза 4 mg/kg тт еднократно, последвана от три инжекции от 2 mg/kg тт на всеки 12 часа. Използваният аналитичен метод е течна хроматография с флуориметрично доказване, но данните, които демонстрират валидността на метода, не са предоставени; проследени са били само 3 от 4 препоръчани маркерни остатъчни компонента за гентамицин. Включени са само по две животни за клане за времева точка (14 часа, 7 дни, 14 дни, 28 дни). Поради долната граница на количествено определяне (LLOQ), която е неясна и вероятно по-висока от съответните МДГОВ, не може да се достигне до заключение относно остатъчните вещества в мускул и черен дроб. В бъбрек в последната времева точка, т.е. 28 дни след последното приложение, всички остатъчни концентрации са под актуалната стойност на МДГОВ, въпреки че се запазват относително близки по стойност до МДГОВ (680 и 700 µg/kg). Като цяло, определянето на карентни срокове на базата на това проучване е невъзможно.

При потвърдителното проучване на мястото на инжектиране не е взета контролна проба от околната зона, но са използвани по 3 места на инжектиране от животно при 6 животни. Получената доза е 3 mg/kg тт през 8 часа в продължение на 3 дни. Аналитичният метод е бактериологично изследване, за което липсват адекватни валидиращи данни, а LLOQ е 100 µg/kg, т.е., два пъти повече от актуалната приложима МДГОВ (50 µg/kg за мускул). По тази причина не е възможно проучването да бъде използвано за демонстриране на безопасен карентен срок

въпреки факта, че не са открити остатъчни вещества над границата на чувствителност от 100 µg/kg.

Друго съответстващо на добрата лабораторна практика проучване при говеда и прасета е проведено с Gentamicin 40 mg/ml инжекционен разтвор (ПРУ: Vetprom), при което използваният аналитичен метод е ензимно имунологично изследване. Проучването не е предоставено като цялостен доклад, а само в резюме. Липсват пълни данни относно валидирането. Елиминирането на остатъчното вещество е проследено само в бъбрек и черен дроб; прави впечатление, че мястото на инжектиране не е анализирано. Включени са само по две заклани животни на времева точка. Проучването е проведено при преживящи говеда (350 — 380 kg). Приложената доза е 4 mg/kg тт на 12-часов интервал през първия ден и на 24-часови интервали след това, до ден 5 включително. Групите говеда са заклани 60, 70, 80 и 90 дни след последното приложение. Остатъчните вещества както в бъбрек, така и в черен дроб спадат под МДГОВ на ден 80. С оглед обаче на недостатъците на проучването, от него не може да се изведе надежден карентен срок.

При оценъчните доклади за подновяване съгласно оценката на Белгийската НКВ е идентифицирано подкрепящо проучване за карентния срок на Genta-kel 5% при телета (ПРУ: Kela). Цялостният доклад от проучването и докладът за валидиране на аналитичния метод не са налични. Не е известен статусът на проучването по отношение на съответствие с добрата лабораторна практика. Проучването включва непреживящи телета на възраст 8—11 седмици, които са получавали гентамицин 3 mg/kg тт два пъти дневно в продължение на 3 последователни дни. Животните са заклани 4, 11, 20 и 89 дни след последното приложение на групи от 4 до 5. Анализирани са проби от бъбрек, черен дроб, тлъстина, мускул, място на инжектиране (без контролна проба от околните зони) за елиминиране на остатъчно вещество, чрез използване на LC-MS/MS метод (течна хроматография с мас-спектроскопия). В последната времева точка, т.е. на ден 89, все още се открива остатъчно вещество над МДГОВ в черния дроб (2 от 5 проби). Прилагането на статистически методи за оценка на данните за черен дроб се смята за неподходящо, тъй като не са покрити изискванията на хомосцедастичната хипотеза. При другите тъкани може да се приложи алтернативен метод. С оглед обаче на наличието на остатъчно вещество над МДГОВ в черния дроб на ден 89 и след като е известно, че не е наличен цялостен доклад от проучването, нито доклад за валидиране на аналитичния метод, не е възможно от проучването да се извлече карентен срок.

Карентни срокове за говеждо месо и вътрешни органи

Като цяло, за животинския вид говеда има три проучвания, които позволяват извличане на карентни срокове съответно 103 дни за Aagent 50 mg/ml (ПРУ Fatro), 192 дни за Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli injectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetesan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml и Purmicina 40 mg/ml (ПРУ: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven и Cenavisa) и 139 дни за Genta-ject 10% (ПРУ: Dopharma).

Не е целесъобразно да се обобщят данните за остатъчно вещество с цел изчисляване на общ карентен срок за всички продукти, тъй като при проучванията са използвани различни схеми на дозиране.

Счита се, че карентните срокове от 103, 192 и 139 дни трябва да се прилагат при посочените по-горе конкретни продукти, използвани в съответните проучвания, доколкото препоръчителните схеми на дозиране са идентични със схемата, използвана при съотносимото проучване, или водят до по-малко количество или по-ниска еквивалентна дозировка в смисъл на обща експозиция.

За споменатите в горния абзац продукти, чиито максимални препоръчителни дози надвишават дозите, използвани в съответните им проучвания за остатъчни вещества, трябва да се прилага карентният срок за най-лошия случай, изведен направо от данните за остатъчни вещества, а

именно 192 дни, при условие, че общата доза съгласно препоръките на Кратката характеристика на продукта не надвишава общата доза, приложена в проучването, и за която е получен посоченият карентен срок (т.е. 24 mg гентамицин база на килограм телесно тегло).

За продукти, при които проучванията за елиминиране на остатъчни вещества не покриват препоръчителния дозов интервал, или за продукти, за които не са предоставени такива данни, трябва да се прилага карентният срок за най-лошия случай, изведен направо от данните за елиминиране на остатъчни вещества, т.е. 192 дни. Това е свързано с дозов интервал от 4 mg/kg тт през 12 часа в продължение на 3 дни и с инжектиран обем от 20 ml за концентрация 40 mg/ml. Може да се счита, че този карентен срок е достатъчен да покрие разликите в продуктивния състав, които биха могли да повлияят върху модела на елиминиране на остатъчното вещество. Всякакви повлияване вероятно ще има ограничен характер предвид наличните продуктови състави, много дългия период на осъществяване на елиминирането и при положение, че всички продукти, които са предмет на настоящата референтна процедура, са водни разтвори. Карентният срок от 192 дни не може да се прилага към продукти, за които общата препоръчителна доза надвишава дозата, използвана в проучванията за остатъчни вещества, т.е. 24 mg гентамицин база на килограм тт.

При продукти, за които общата доза надвишава дозата, за която са налични достоверни данни за остатъчно вещество (т.е. за продукти, прилагани в обща доза над 24 mg гентамицин база на килограм тт при говеда) CVMP се съгласява да екстраполира карентните срокове, основани на фармакокинетични принципи. Този подход е нестандартен и не е цитиран в указанията на CVMP. Независимо от това, в контекста на настоящата референтна процедура, при която продуктите вече са разрешени за употреба и при която има ограничени данни за елиминиране на остатъчното вещество, прилагането на прагматичен подход е счтено за приемлив начин за поддържане на наличието на лекарствени продукти, като същевременно се осигурява и безопасността на консуматорите. При фармакокинетичния подход се използват наблюдавания терминален полуживот на елиминиране от тъканите, карентни срокове, определени на базата на данни, и дозата, която ще се прилага, с цел да стане възможно извеждане на карентните срокове съгласно следната формула:

$$WP_{\text{нов}} = WP_{\text{стар}} + \{ \log_2(D_{\text{нова}}/D_{\text{стара}}) \times T_{1/2}(\text{крайна фаза}) \} \text{закръглено}$$

Където: $WP_{\text{нов}}$ е карентният срок за продукта, за който ще се извежда карентен срок; $WP_{\text{стар}}$ е карентният срок на продукта, от който се предлага да се екстраполира; $D_{\text{нова}}$ е дозата на продукта, за който ще се извежда карентен срок; $D_{\text{стара}}$ е дозата на продукта, от който се предлага да се екстраполира; $T_{1/2}(\text{крайна фаза})$ е терминалният полуживот.

Изчислението е приложимо при условие, че кинетиките на елиминиране са линейни и че при елиминиране на остатъчните вещества под МДГОВ тъканното разпределение е вече завършило. Изчисленият среден полуживот е 20,41 дни. Методът води до препоръчителен екстраполиран карентен срок от 214 дни на базата на максималната препоръчителна обща доза за по-голямата част от засегнатите продукти, т.е. 50 mg гентамицин база на килограм тт. Има само един продукт (Gentamicin Bremer Pharma, разрешен в Литва, ПРУ: Bremer Pharma), при който се препоръчва по-висока обща доза от 80 mg гентамицин база на килограм тт. В този случай екстраполираният карентен срок, който се препоръчва, е 228 дни.

Трябва да се подчертае, че използваният метод на екстраполация представлява прагматичен подход, насочен към запазване на наличността на продукта при едновременно осигуряване безопасността на консуматорите. Оценено е, че съществува определена степен на несигурност в данните по отношение на терминалния полуживот и линейния характер на дозата, като и двете са условия, които трябва да бъдат изпълнени с цел правилно извеждане на екстраполацията. Намерението е да се обсъдят продуктите, предмет на тази процедура, които са с висока максималната доза и за които не може да се определи карентен срок по конвенционалния начин

на базата на данните за остатъчното вещество. За продукти, за които максималната препоръчителна доза е под дозата, използвана в най-лошия случай на проучвания на остатъчно вещество (24 mg гентамицин база на килограм тт), използването на този подход на екстраполация се приема за неподходящо, тъй като използването на най-високия изчислен карентен срок притежава ефекта на въвеждане на поле на обща безопасност, което компенсира липсата на конкретни и адекватни данни.

Някои от засегнатите продукти може да се използват при по-възрастни от използваните в проучването животни, което води до по-високи общи инжектирани обеми и като последица от това до по-бавна скорост на елиминиране, поради намалено съотношение повърхност/обем на болуса на мястото на инжектиране. Поради това карентните срокове не може да се екстраполират за по-високи от използваните в проучването обеми. От всички данни, взети заедно обаче се оказва, че поне при инжекционен обем до 20 ml при телета мястото на инжектиране не е ограничаващата тъкан и поради това може да се счита, че рискът за консуматорите във връзка с по-високите инжектирани обеми ще остане нисък.

Карентният срок от 192 дни е установен при преживящи животни; Комитетът обаче счита, че той е приложим и за непреживящи телета. Наистина, разглежданите продукти са за парентерално инжектиране и поради това храносмилателната физиология вероятно има ограничено влияние. В допълнение, сравнението на проучванията с Agent 50 mg/ml инжекционен разтвор (ПРУ: Fatro) и Genta-ject 10% (ПРУ: Dopharma) показва, че елиминирането на остатъчното вещество не е по-бавно при много млади животни, тъй като карентният срок е по-малък (103 дни) при телета на възраст под един месец, получаващи заместител на мляко и твърда добавка, отколкото при по-възрастни телета, получаващи твърда храна. Това се потвърждава до известна степен и от бързото елиминиране, наблюдавано при Forticine разтвор 1% (ПРУ: Vetoquinol), също проведено и при по-млади телета, хранени със заместител на мляко. В допълнение, периодът на елиминиране на гентамицин е дълъг и в повечето случаи покрива период, през който животните поне частично ще преживят.

Елиминиране на остатъчни вещества от свинско месо и вътрешни органи

При всички налични проучвания за елиминиране на остатъчни вещества гентамицинът се използва под формата на инжекционен воден разтвор и се прилага чрез интрамускулния път на въвеждане.

Налично е проучване, което се отнася за продукта Agent 50 mg/ml инжекционен разтвор (ПРУ: Fatro). Това проучване при малки прасета съответства на добрата лабораторна практика; дизайнът му отговаря на действащите стандарти. Използваните малки прасета са на възраст под 1 месец. Групи от по 5 животни са третирани с доза от 4 mg/kg тт веднъж дневно в продължение на 3 дни и са заклани съответно 30, 40, 50 и 60 дни след последното приложение. Анализирани са бъбрек, черен дроб, кожа+тлъстина, мускул и мястото на инжектиране (сърцевина и околна зона) с помощта на валидиран HPLC/MS-MS метод (високоразделителна течна хроматография/мас-спектроскопия). От анализа на резултатите за всяка тъкан се извежда максимален карентен срок от 66 дни, който е свързан с елиминиране на остатъчните вещества в кожа+тлъстина и на мястото на инжектиране, като е получен чрез използване на алтернативен метод на изчисление.

Продуктът Agent 50 mg/ml инжекционен разтвор е тестван и при проучвания за елиминиране при възрастни прасета. Проучването съответства на правилата на добрата лабораторна практика и ПРУ (Fatro) го приема за предварително проучване. Не е анализирана контролна проба от зоната около мястото на инжектиране. Не е анализирана комбинирана проба от кожа+тлъстина, тъй като е взета проба само от тъстина. Измереното остатъчно вещество — гентамицин — не съответства на маркера на остатъчно вещество и долната граница на количественото определяне

(LLOQ) на HPLC-MS/MS метода е равна на МДГОВ за мускул и тлъстина. Не са представени данни за стабилност. Групи по 4 възрастни прасета, които са получавали доза от 4 mg/kg тт веднъж дневно в продължение на 5 дни, са заклани 7, 21, 35 и 49 дни след последното приложение и са анализирани бъбрек, черен дроб, тлъстина, мускул и място на инжектиране. На ден 49 — последната времева точка на вземане на проби, нивата в бъбрек и черен дроб са над МДГОВ във всички проби, като някои стойности са над 2x МДГОВ в бъбрека и над 3x МДГОВ в черен дроб. В допълнение, за мястото на инжектиране една от концентрациите се задържа малко над МДГОВ на ден 49. Ето защо на базата на тези данни не е възможно да се установи надежден карентен срок.

Представено е и друго проучване при прасета, свързано с продукта Vetrigen (ПРУ: Ceva Sante Animale). Проучването не съответства на добрата лабораторна практика. Проучването се отнася за животни с тегло от 23 до 27 kg. Групи от по 3 животни са третирани с доза от 4 mg/kg тт на всеки 12 часа в продължение на 4,5 дни (9 инжекции) и са заклани съответно 15 и 60 дни след последното приложение. Анализирани са бъбрек, черен дроб, тлъстина, мускул и мястото на инжектиране, без контролна проба от околната зона, с помощта на микробиологичен метод, за който липсват адекватни валидиращи данни. При клането в последната времева точка, т.е. ден 60, нивата на остатъчните вещества са под МДГОВ в черния дроб и бъбрека, но не е възможно да се даде стабилно заключение по отношение на тлъстина, мускул и конкретно за мястото на инжектиране, тъй като свързващата граница на чувствителност е два пъти по-висока от МДГОВ. На базата на това проучване е невъзможно надеждно определяне на карентен срок.

Проучването, проведено с Gentavall 5 mg/ml (ПРУ: Mevet), няма ясни данни за съответствие с добрата лабораторна практика (при проучването е използвана изненадващо ниска доза от 5 mg на животно при новородени прасета (на възраст 3—5 дни), приложена еднократно). От друга страна, може да се приеме, че то отговаря на актуалните стандарти въпреки липсата на анализ на мускул (различен от мястото на инжектиране) и тлъстина; това е приемливо, тъй като се признава, че тези тъкани не са ограничаващи по отношение на елиминирането на остатъци от гентамицин. Използван е валидиран HPLC-MS/MS аналитичен метод. Групи от по 4 животни са заклани 40, 45 и 50 дни след последното приложение. Анализирани са бъбрек, черен дроб и мястото на инжектиране. Не е било възможно да се вземе контролна проба от околната зона на мястото на инжектиране поради големината на животните. При тази приложена доза, според очакванията, е наблюдавано бързо елиминиране от всички тъкани и нивата са под МДГОВ в първата времева точка, т.е. на ден 40. Карентният срок, извлечен от тези данни на базата на алтернативен метод с 10%-ен диапазон на безопасност, който се отнася до еднократна доза от 5 mg/животно, е 44 дни за малки прасета.

Съответстващо на добрата лабораторна практика проучване при говеда и при прасета е проведено с Gentamicin 40 mg/ml инжекционен разтвор (ПРУ: Vetprom), при което използваният аналитичен метод е ензимно имунологично изследване. Проучването не е предоставено като цялостен доклад, а само в резюме. Липсват пълни данни относно валидирането. Елиминирането на остатъчното вещество е проследено само в бъбрек и черен дроб; прави впечатление, че мястото на инжектиране не е анализирано. Включени са само по две заклани животни на времева точка. Проучването е проведено при преживящи говеда (350 — 380 kg) и прасета по 35 — 40 kg. Приложената доза е 4 mg/kg тт на 12-часов интервал през първия ден и на 24-часови интервали след това, до ден 5 включително. Групите прасета са заклани 14, 28, 35 и 40 дни след последното приложение. Остатъчното вещество в бъбрек и в черен дроб намалява под МДГОВ на ден 28. С оглед обаче на недостатъците му, от проучването не може да се изведе надежден карентен срок.

В оценъчните доклади за подновяване, съгласно оценката на Белгийската НКВ, са идентифицирани две проучвания, подкрепящи съответно карентните срокове на Genta-kel 5% (ПРУ: Kela) и на Gentaveto-5 при телета (ПРУ: VMD). За проучването с Genta-kel 5% не е наличен цялостен доклад, а проучването с Gentaveto-5 е представено като цялостен доклад.

При проучването на Genta-kel 5% (ПРУ: Kela) при малки прасета се използва доза 3 mg/kg тт два пъти дневно; продължителността на лечение не може да се определи. Групи от по 4 до 5 животни са заклани 3, 10, 17, 27, 67 и 89 дни след последното приложение. Анализирани са бъбрек, черен дроб, тлъстина, мускул и място на инжектиране (без проба от околната зона) с помощта на валидиран LC-MS/MS метод (течна хроматография с мас-спектроскопия); липсват обаче резултатите за тлъстина. От него не може да се изведе карентен срок, тъй като нивата на остатъчните вещества са над стойностите на МДГОВ във всички тъкани, за които има подходящи данни от последната времева точка, т.е., от ден 89 след последното приложение.

Проучването на Gentaveto-5 (ПРУ: VMD) е проведено върху прасета с тегло 3,75 до 8 kg, на които е приложена доза 5 mg/kg тт на всеки 12 часа в продължение на 5 дни. Групи от по 5 животни всяка са заклани 14, 42, 70 и 112 дни след последното приложение. За елиминиране на остатъчни вещества са анализирани бъбрек, черен дроб, кожа+тлъстина и място на инжектиране, като е използван валидиран LC-MS/MS метод. Не са взети контролни проби от околната зона на мястото на инжектиране, но са анализирани по 2 проби от мястото на инжектиране от всяко животно и е прието, че местата са достатъчно близо едно от друго. На ден 112 след последната инжекция, последната времева точка, всички концентрации са под МДГОВ. Одобреният карентен срок от 146 дни е изведен чрез използване на алтернативен метод при диапазон на безопасност от 30% и може да се приеме, че е безопасен за консуматорите.

Карентни срокове при прасета

При прасета като видовете животни, за които е предназначен ВМП, са установени три проучвания, от които би могло да се изведе достатъчно достоверен карентен срок. Проучванията са проведени с продуктите Gentavall 5 mg/ml (ПРУ: Mevet), Aagent 50 mg/ml инжекционен разтвор (ПРУ: Fatro) и Gentaveto-5 (ПРУ: VMD). Карентните срокове са съответно 44, 66 и 146 дни. Не съответстват на една и съща приложена дозировка.

Трябва да се отбележи, че карентният срок от 44 дни за малки прасета на базата на проучването с Gentavall 5 mg/ml (ПРУ: Mevet) отговаря на твърде конкретни условия на приложение (една еднократна инжекция от 5 mg при новородени).

Стига се до заключение, че карентните срокове от 44, 66 и 146 дни трябва да се прилагат при посочените по-горе продукти, използвани в съответните проучвания, доколкото препоръчителните схеми на дозиране са идентични със схемата, използвана при съотносимото проучване, или води до по-ниска или еквивалентна дозировка в смисъл на обща експозиция.

За продуктите, които се споменават в горния абзац и чиито максимални препоръчителни дози надвишават дозите, използвани в проучванията за остатъчни вещества, в най-лошия случай пряко изведеният от данните за остатъчни вещества карентен срок, а именно 146 дни, трябва да се прилага при условие, че общата доза съгласно препоръките на Кратката характеристика на продукта не надвишава общата доза, приложена в проучването, при която е получен посоченият карентен срок (т.е. 50 mg гентамицин база на килограм телесно тегло).

Карентният срок от 146 дни може да се приложи и за други продукти при условие, че общата доза съгласно препоръките не надвишава общата доза, приложена в съответното проучване (50 mg гентамицин база за килограм тт). Прави впечатление, че използваната доза в съотносимото проучване (50 mg гентамицин база на килограм тт) изглежда обхваща всички актуални препоръки за схеми на дозиране. Може да се приеме, че карентният срок в този най-неблагоприятен случай в достатъчна степен обхваща възможните ефекти, произтичащи от разликите в състава на продуктите. Фактически се оказва, че наличните продуктови състави имат сходни състави, включително едни и същи консерванти и буферни системи, които няма вероятност да повлияят на скоростта на абсорбция и които присъстват в много ниски относителни

количества. В допълнение, периодът на елиминиране е много дълъг и всички разглеждани в настоящата референтна процедура продукти са водни разтвори.

В случаите на прасета всички определени карентни срокове се отнасят за максимален инжектиран обем от 1 ml за концентрация от 50 mg/ml, като не е възможно пряко екстраполиране нито за по-големи обеми, нито за по-високи дози на мястото на инжектиране. Поради това инжектираният обем трябва да се ограничава до максимум 1 ml на едно място на инжектиране или до 50 mg гентамицин на едно място на инжектиране за продукти, чиято концентрация надвишава 50 mg гентамицин на ml.

Данни за елиминиране на остатъчни вещества в краве мляко

Налично е единствено елиминиране на остатъчни вещества в краве мляко при *Agent* 50 mg/ml инжекционен разтвор (ПРУ: *Fatro*), въпреки че продуктът не е разрешен за употреба при лактиращи крави. ПРУ счита, че проучването е пилотно и включва само 8 животни. Измереното остатъчно вещество (гентамицин) не съответства на установените маркери за остатъчни вещества, а наличните данни са недостатъчни за потвърждаване на валидността на HPLC-MS/MS метода (високоразделителна течна хроматография с мас-спектроскопия). Приложената доза е 4 mg/kg тт веднъж дневно в продължение на 5 дни. Концентрациите на остатъчното вещество в мляко са определени 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 и 96 часа след последното приложение. Малкият брой животни и точки за отчитане на данни не позволяват анализ на резултатите чрез използване на статистическите методи TTSC (време до безопасна концентрация) или SCLR (безопасни концентрации, базиращи се на линейна регресия, които позволяват измервания под границата на количествените измервания) съгласно бележките на CVMP с указанията за определяне на карентни срокове за мляко (ЕМЕА/CVMP/473/98)³. Резултатът по метода SCPM (безопасни концентрации, базиращи се на линейна регресия, които позволяват измервания под границата на количествените измервания) е изчислен карентен срок от 72 часа, което съответства на първите времеви точки, при които всички концентрации са под МДГОВ, въпреки че остатъчните вещества са под МДГОВ при 7 от 8 животни на 48 час след последното приложение. Като цяло, данните от това проучване не се приемат за адекватни за целите на извеждане на карентен срок за мляко.

При проучването за остатъчни вещества в мляко, описано в EPMAR на CVMP за гентамицин (ЕМА/CVMP/619817/2015)⁴, пет лактиращи крави са третирани с повтарящи се дози по 4 mg гентамицин/kg тт/ден в продължение на 3 дни. Пробите от мляко са вземани до 90 часа след последното приложение. Остатъчното вещество гентамицин в ядивните тъкани и млякото е определено чрез микробиологично изследване при граница на количествено определяне 50 µg/kg (1/2 от МДГОВ). В нито една от пробите от мляко не са открити микробиологично активни остатъчни вещества, което е показателно за много бързо цялостно елиминиране.

При използване на прагматичен подход, предназначен да съхрани наличността на продукта в лактиращи крави, като едновременно осигури безопасността на консуматора, е прието, че е подходящо да се приложи текущо разрешеният максимален карентен срок за мляко, т.е. 7 дни, за всички продукти, при които лактиращите крави са посочени като животни, за които е предназначен продуктът. Този карентен срок включва широк диапазон на безопасност с оглед на наличните данни.

³ CVMP Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk (ЕМЕА/CVMP/473/98) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004496.pdf

⁴ CVMP EPMAR for gentamicin (ЕМА/CVMP/619817/2015) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2016/03/WC500203742.pdf

Общи съображения

На базата на информацията, предоставена на CVMP, се оказва, че съществуват няколко продукта, при които в продуктовата информация са посочени неясни инструкции за дозиране.

Националните компетентни органи поотделно са задължени за приложат препоръките според това становище, базираци се на препоръчаните максимални дози съгласно одобрените КХП, и да предприемат действия в случай, че препоръките в продуктовата информация не могат да бъдат правилно интерпретирани.

Смята се, че няма вероятност интравенозният път на въвеждане да доведе до по-високи нива на остатъчни вещества в сравнение с интрамускулния път и следователно, изведените карентни срокове, базираци се на подкожно приложение, може да се препоръчват и при интравенозно приложение. Не трябва обаче да продължи препоръчането на подкожния път на въвеждане при говеда и прасета, тъй като кинетиката на елиминиране от мястото на инжектиране продължава да е неизвестна и може да се окаже ограничаваща.

Същите мотиви, използвани като база за карентни срокове на продукти, които съдържат като активна съставка само гентамицин, може да се приложат и за гентамицин в комбинация с триметоприм и сулфадиметоксин. Фактически, след като е известно особено продължителното персистиране на гентамицин в тъканите, което не се отнася до другите субстанции в комбинираните продукти, с оглед на карентните срокове, които по принцип са одобрени за продукти, съдържащи триметоприм и сулфонамиди, няма причина да се очаква удължен ефект върху остатъчните вещества вследствие на взаимодействия.

И накрая, повторният курс на лечение в определена времева рамка с голяма вероятност може да доведе до кумулация на остатъчни вещества от гентамицин в черния дроб, бъбреците и потенциалните места на инжектиране на третирани животни, поради което в продуктовата информация трябва ясно да се посочи, че в рамките на карентния срок трябва да се избягва всеки повторен курс на лечение.

3. Оценка на съотношението полза/риск

Качеството, безопасността на животните, за които е предназначен продуктът, безопасността на потребителя, рисковете за околната среда и ефикасността не са оценявани в тази референтна процедура.

Карентните срокове за говеда (месо и мляко) и прасета трябва да се променят съгласно препоръките, за да осигурят гаранции за безопасността на консуматора.

Не трябва да продължи препоръчането на подкожния път на въвеждане при говеда и прасета, тъй като кинетиката на елиминиране от мястото на инжектиране продължава да е неизвестна и може да се окаже ограничаваща.

В продуктовата информация трябва да се добави изречение с предупреждение, което да съветва, че трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Общото съотношение между полза и риск за продуктите по тази процедура се приема за положително, предмет на препоръчаните изменения в продуктовата информация (вж. Приложение III).

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Като се има предвид, че:

- на базата на данните за елиминиране на остатъчните вещества при говеда и прасета CVMP счита, че карентните срокове за говеда (месо и мляко) и прасета трябва да се изменят, за да се осигури гаранция за безопасността на консуматорите;
- при липса на данни за елиминиране на остатъчни вещества при подкожния път на въвеждане CVMP счита, че подкожният път на въвеждане за говеда и прасета трябва да бъде премахнат от продуктова информация;
- повторният курс на лечение в определена времева рамка с голяма вероятност може да доведе до кумулация на остатъчни вещества от гентамицин в черния дроб, бъбреците и потенциалните места на инжектиране на третираните животни, CVMP счита, че в продуктова информация трябва се включи изречение с предупреждение, което да съветва, че трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок;
- CVMP счита, че цялостното съотношение полза/риск за продуктите по процедурата остава положително, предмет на измененията в продуктова информация;

CVMP препоръчва изменения на разрешенията за употреба за ветеринарномедицинските продукти, съдържащи гентамицин под формата на инжекционни разтвори, които се прилагат при говеда и прасета (вж. Приложение I), за да се изменят кратките характеристики на продукта, етикетът и листовките в съответствие с препоръчаните промени в продуктова информация, както е посочено в Приложение III.

Приложение III

Изменения в съответните точки на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

A. За Agent 50 mg/ml, включен в списъка в Приложение I (Притежател на разрешението за употреба: Fatro S.p.A.)

Там, където максималната обща доза, според препоръките в продуктовата информация, не надвишава 12 mg гентамицин база на килограм тт за говеда и прасета, трябва да се използва следният текст:

Кратка характеристика на продукта

4.9 Доза и начин на приложение

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки за подкожна употреба при телета и малки прасета.

При прасета не трябва да се прилага повече от 1 ml на едно място на инжектиране.

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

4.11 Карентен срок (карентни срокове)

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Телета:

Интрамускулно или интравенозно приложение: Месо и вътрешни органи: 103 дни.

Малки прасета:

Месо и вътрешни органи: 66 дни.

Етикетиране:

7. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки за подкожна употреба при телета и малки прасета.

8. КАРЕНТЕН СРОК

Телета:

IM, IV: Месо и вътрешни органи: 103 дни.

Малки прасета:

Месо и вътрешни органи: 66 дни.

Листовка с упътване:

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД(И) И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки за подкожна употреба при телета и малки прасета.

При прасета не трябва да се прилага повече от 1 ml на едно място на инжектиране.

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Телета:

Интрамускулно или интравенозно приложение: Месо и вътрешни органи: 103 дни.

Малки прасета:

Месо и вътрешни органи: 66 дни.

В. За Genta-ject 10% , включен в списъка в Приложение I (Притежател на разрешението за употреба: Dopharma Research B.V.)

В случаите, в които говедата и/или прасетата вече са одобрени като видове животни, за които е предназначен ветеринарномедицинският продукт, и при условие че максималната обща доза, както е препоръчана в продуктовата информация, не надвишава 12 mg гентамицин база на килограм тт при говеда и 50 mg гентамицин база на килограм тт при прасета, трябва да се използва следният текст, отнасящ се до съответните видове животни:

Кратка характеристика на продукта

4.9 Доза и начин на приложение

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда и прасета.

При прасета не трябва да се прилагат повече от 50 mg на едно място на инжектиране.

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

4.11 Карентен срок (карентни срокове)

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Говеда:

Интрамускулно или интравенозно приложение: Месо и вътрешни органи: 139 дни.

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 146 дни.

Етикетиране:

7. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда и прасета.

8. КАРЕНТЕН СРОК

Говеда:

IM, IV: Месо и вътрешни органи: 139 дни.

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 146 дни.

Листовка с упътване:

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД(И) И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда и прасета.

При прасета не трябва да се прилагат повече от 50 mg на едно място на инжектиране.

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Говеда:

Интрамускулно или интравенозно приложение: Месо и вътрешни органи: 139 дни.

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 146 дни.

C. За Gentavall 5 mg/ml, включен в списъка в Приложение I (Притежател на разрешението за употреба: Mevet S.A.U)

Там, където максималната обща доза, според препоръките в продуктовата информация, не надвишава 5 mg гентамицин база на животно за прасета, трябва да се използва следният текст:

Кратка характеристика на продукта

4.11 Карентен срок (карентни срокове)

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Малки прасета:

Месо и вътрешни органи: 44 дни.

Етикетиране:

8. КАРЕНТЕН СРОК

Малки прасета:

Месо и вътрешни органи: 44 дни.

Листовка с упътване:

10. КАРЕНТЕН СРОК

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Малки прасета:

Месо и вътрешни органи: 44 дни.

D. За Gentaveto-5 (50 mg/ml), включен в списъка в Приложение I (Притежател на разрешението за употреба: V.M.D. n.v.)

Там, където максималната обща доза, според препоръките в продуктова информация, не надвишава 50 mg гентамицин база на килограм тт за прасета, трябва да се използва следният текст:

Кратка характеристика на продукта

4.9 Доза и начин на приложение

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

При прасета не трябва да се прилага повече от 1 ml на едно място на инжектиране.

4.11 Карентен срок (карентни срокове)

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 146 дни.

Етикетиране:

7. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

8. КАРЕНТЕН СРОК

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 146 дни.

Листовка с упътване:

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД(И) И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

При прасета не трябва да се прилага повече от 1 ml на едно място на инжектиране.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 146 дни.

E. За Gentamicin Bremer Pharma, включен в списъка в Приложение I (Притежател на разрешението за употреба: Bremer Pharma GmbH)

Там, където максималната обща доза, според препоръките в продуктова информация, не надвишава 80 mg гентамицин база на килограм тт за говеда, трябва да се използва следният текст:

Кратка характеристика на продукта

4.9 Доза и начин на приложение

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда.

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

4.11 Карентен срок (карентни срокове)

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Говеда:

Интрамускулно или интравенозно приложение: Месо и вътрешни органи: 228 дни.

Етикетиране:

7. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда.

8. КАРЕНТЕН СРОК

Говеда:

IM, IV: Месо и вътрешни органи: 228 дни.

Листовка с упътване:

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД(И) И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда.

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Говеда:

Интрамускулно или интравенозно приложение: Месо и вътрешни органи: 228 дни.

F. За всички други продукти, включени в списъка в Приложение I, за които препоръчаните общи дози не надвишават 24 mg гентамицин база на килограм тт за говеда и 50 mg гентамицин база на килограм тт за прасета

В случаите, в които говедата и/или прасетата вече са одобрени като видове животни, за които е предназначен ветеринарномедицинския продукт, и при условие че максималната обща доза на гентамицин, както е препоръчана в продуктовата информация, не надвишава 24 mg гентамицин база на килограм тт при говеда и 50 mg гентамицин база на килограм тт при прасета, трябва да се използва следният текст, отнасящ се до съответните видове животни:

Кратка характеристика на продукта

4.9 Доза и начин на приложение

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда и прасета.

За продукти с концентрация до 50 mg гентамицин на ml: При прасета не трябва да се прилага повече от 1 ml на едно място на инжектиране.

За продукти с концентрация, надвишаваща 50 mg гентамицин на ml: При прасета не трябва да се прилагат повече от 50 mg на едно място на инжектиране.

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

4.11 Карентен срок (карентни срокове)

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Говеда:

Интрамускулно или интравенозно приложение: Месо и вътрешни органи: 192 дни.

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 146 дни.

Етикетиране:

7. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда и прасета.

8. КАРЕНТЕН СРОК

Говеда:

IM, IV: Месо и вътрешни органи: 192 дни.

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 146 дни.

Листовка с упътване:

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД(И) И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се изтрия, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда и прасета.

За продукти с концентрация до 50 mg гентамицин на ml: При прасета не трябва да се прилага повече от 1 ml на едно място на инжектиране.

За продукти с концентрация, надвишаваща 50 mg гентамицин на ml: При прасета не трябва да се прилагат повече от 50 mg на едно място на инжектиране.

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Говеда:

Интрамускулно или интравенозно приложение: Месо и вътрешни органи: 192 дни.

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 146 дни.

G. За продуктите, включени в списъка в Приложение I, за които препоръчаната обща доза е между 24 mg гентамицин база на килограм тт и 50 mg гентамицин база на килограм тт за говеда

Кратка характеристика на продукта

4.9 Доза и начин на приложение

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда.

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

4.11 Карентен срок (карентни срокове)

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Говеда:

Интрамускулно или интравенозно приложение: Месо и вътрешни органи: 214 дни.

Етикетиране:

7. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда.

8. КАРЕНТЕН СРОК

Говеда:

IM, IV: Месо и вътрешни органи: 214 дни.

Листовка с упътване:

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД(И) И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда.

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Говеда:

Интрамускулно или интравенозно приложение: Месо и вътрешни органи: 214 дни.

Н. За продукти, включени в списъка в Приложение I, за които лактиращите крави вече са одобрени като животни, за които е предназначен ветеринарномедицинският продукт

Кратка характеристика на продукта

4.9 Доза и начин на приложение

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда.

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

4.11 Карентен срок (карентни срокове)

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Говеда:

Интрамускулно или интравенозно приложение:

Месо и вътрешни органи: *съгласно препоръките от съответните точки в Приложение III по-горе.*

Мляко: 7 дни.

Етикетиране:

7. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда.

8. КАРЕНТЕН СРОК

Говеда:

IM, IV:

Месо и вътрешни органи: *съгласно препоръките от съответните точки в Приложение III по-горе.*

Мляко: 7 дни.

Листовка с упътване:

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД(И) И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се изтрият, където е приложимо, всички препратки към подкожна употреба при говеда.

Повторните инжекции трябва да се поставят на различни места на инжектиране.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Поради кумулиране на гентамицин в черния дроб, бъбреците и мястото на инжектиране трябва да се избягват всякакви повторни курсове на лечение в рамките на карентния срок.

Говеда:

Интрамускулно или интравенозно приложение:

Месо и вътрешни органи: *съгласно препоръките от съответните точки в Приложение III по-горе.*

Мляко: 7 дни.