

## **Příloha I**

**Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, způsobů podání a žadatelů / držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech**

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druh zvířete</b>	<b>Cesta podání</b>
Rakousko	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot, telata, prasata, koně, hříbata, psi, kočky	subkutánní, intramuskulární, pomalé intravenózní podání
Belgie	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně, psi, kočky	subkutánní, intramuskulární, pomalé intravenózní podání
Belgie	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	prasata	intramuskulární podání
Belgie	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot (telata)	intramuskulární podání
Bulharsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор  GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, psi, kočky	intramuskulární, subkutánní, intravenózní podání

Bulharsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор  GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicin	40 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, psi, kočky	intramuskulární, subkutánní, intravenózní podání
Bulharsko	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100  GENTA-100	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, telata, prasata	intramuskulární podání
Bulharsko	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор /  GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamicin	40 mg/ml	injekční roztok	telata, prasata, psi, kočky	intramuskulární, subkutánní podání
Chorvatsko	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicin	80 mg/ml	injekční roztok	skot, koně neurčení k produkcii potravin, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání (skot, prasata), intravenózní podání (koně), subkutánní podání (psi, kočky)
Chorvatsko	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicin	80 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně, psi, kočky	intramuskulární, subkutánní podání

Kypr	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.	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	telata a selata do jednoho měsíce věku	intramuskulární, subkutánní, pomalé intravenózní podání
Kypr	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamicin	85.0 mg/ml	injekční roztok	skot, psi, kočky	intramuskulární, subkutánní, pomalé intravenózní podání
Česká republika	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	telata, hřibata a selata ve věku jednoho měsíce	intramuskulární, subkutánní, pomalé intravenózní podání
Česká republika	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicin	81 mg/ml	injekční roztok	telata, prasata, psi	intramuskulární, intravenózní podání
Estonsko	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně	intramuskulární podání

Estonsko	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata	intramuskulární podání
Estonsko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	telata, psi	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Estonsko	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	telata, psi	intramuskulární, intravenózní podání
Francie	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicin	40000 UI/ml	injekční roztok	telata, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní podání
Francie	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicin	40000 UI/ml	injekční roztok	telata	intramuskulární, intravenózní podání
Francie	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicin	40000 UI/ml	injekční roztok	telata, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní podání

Francie	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicin	50000 UI/ml	injekční roztok	telata, selata	intramuskulární podání
Německo	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Německo	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Německo	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Německo	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání

Německo	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Německo	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicin	85 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Německo	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Německo	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, psi, kočky, ptáci v zájmovém chovu	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Řecko	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	telata, psi, kočky	intramuskulární podání
Řecko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	telata, prasata, psi	intramuskulární podání

Maďarsko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, psi	skot, prasata: intramuskulární podání psi: intramuskulární nebo subkutánní podání
Irsko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot	intramuskulární podání
Itálie	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	telata, selata (v 1. měsíci života)	intramuskulární, subkutánní, pomalé intravenózní podání
Itálie	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	telata, selata (v 1. měsíci života)	intramuskulární, subkutánní, pomalé intravenózní podání
Itálie	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	telata, selata, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, intraperitoneální podání



Lotyšsko	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Lotyšsko	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicin	85 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Lotyšsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, koně, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Lotyšsko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně, psi	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Lotyšsko	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimethoprim gentamicin sulfát sulfadimetho xinum	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně, psi, kočky	intramuskulární podání
Lotyšsko	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot, psi, kočky	intramuskulární, subkutánní, pomalé intravenózní podání

Lotyšsko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, psi	intramuskulární, subkutánní, pomalé intravenózní podání
Lotyšsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, koně, psi, kočky	intramuskulární, subkutánní, pomalé intravenózní podání
Litva	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, koně, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Litva	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, telata, prasata, selata, koně, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Litva	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicin	85 mg/ml	injekční roztok	skot, telata, prasata, selata, odstávčata, koně, hříbata, psi, kočky	intramuskulární, intravenózní, subkutánní podání
Litva	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, telata, prasata	intramuskulární podání

Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	telata do 13 týdnů věku	intramuskulární podání
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimethoprim gentamicin sulfadimetho xin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata	intramuskulární podání
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicin	40 mg/ml	injekční roztok	skot, telata, prasata, selata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání
Portugalsko	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamicin	40 mg/ml	injekční roztok	skot, koně, psi, kočky	intramuskulární, pomalé intravenózní podání
Portugalsko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, psi, kočky	intramuskulární, subkutánní podání (pouze psi)

Portugalsko	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	gentamicin	40 mg/ml	injekční roztok	skot (telata), prasata (selata), drůbež (kuřata, krůty), psi, kočky	intramuskulární, pomalé intravenózní podání
Rumunsko	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	telata, selata, psi, kočky	intramuskulární podání
Rumunsko	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata	intravenózní, intramuskulární, subkutánní podání
Rumunsko	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, psi, kočky	intramuskulární, pomalé intravenózní, subkutánní podání

Slovenská republika	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	telata a selata v prvním měsíci života, koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu	intramuskulární, subkutánní, pomalé intravenózní podání
Slovinsko	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	gentamicin	80 mg/ml	injekční roztok	skot, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání
Španělsko	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicin	40 mg/ml	injekční roztok	skot (telata do 250 kg), koně neurčení k produkci potravin	intramuskulární, pomalé intravenózní podání
Španělsko	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamicin	40 mg/ml	injekční roztok	skot (telata do 250 kg), koně neurčení k produkci potravin, psi, kočky	intramuskulární, pomalé intravenózní podání
Španělsko	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicin	40 mg/ml	injekční roztok	skot (telata do 250 kg), koně neurčení k produkci potravin, psi, kočky	intramuskulární, pomalé intravenózní podání

Španělsko	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicin	40 mg/ml	injekční roztok	skot (telata do 250 kg), koně neurčení k produkci potravin, psi, kočky	intramuskulární, pomalé intravenózní podání
Španělsko	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicin	80 mg/ml	injekční roztok	skot (telata do 250 kg), koně neurčení k produkci potravin, psi, kočky	intramuskulární, pomalé intravenózní podání
Španělsko	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicin	40 mg/ml	injekční roztok	skot (telata do 250 kg), koně neurčení k produkci potravin, psi, kočky	intramuskulární, pomalé intravenózní podání
Španělsko	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamicin	60 mg/ml	injekční roztok	skot (telata do 250 kg), koně neurčení k produkci potravin, psi	intramuskulární, pomalé intravenózní podání

Španělsko	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicin	40 mg/ml	injekční roztok	skot (telata do 250 kg), prasata (sající selata), koně neurčení pro lidskou spotřebu, psi, kočky	intramuskulární, pomalé intravenózní podání
Španělsko	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	telata (do 13 týdnů věku)	intramuskulární podání
Španělsko	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	telata (do 13 týdnů věku)	intramuskulární podání
Španělsko	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamicin	5 mg/ml	injekční roztok	selata, psi, kočky	intramuskulární podání
Španělsko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicin	50 mg/ml	injekční roztok	skot (telata do 250 kg)	intramuskulární, pomalé intravenózní podání
Nizozemsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicin	100 mg/ml	injekční roztok	telata do 13 týdnů věku	intramuskulární podání





## **Příloha II**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku**

# **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahujících gentamicin ve formě injekčního roztoku určených k podání skotu a prasatům (viz příloha I)**

## **1. Úvod**

Gentamicin je aminoglykosidové antibiotikum indikované k léčbě řady bakteriálních infekcí. Obvykle se používá ve formě soli síranu. Veterinární léčivý přípravek gentamicin se používá zejména ve formě injekčního roztoku u skotu, prasat, koní, koček a psů.

Po podání žádosti o registraci generického přípravku belgické Federální agentuře pro léčivé přípravky a zdravotnické výrobky podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, v platném znění, se ukázalo, že u referenčního přípravku Genta 100 mg/ml schváleného v Německu neexistují žádné údaje o reziduích daného přípravku, podle kterých by bylo možné určit ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti skotu a prasat. Belgie nemohla na základě údajů dostupných v evropské veřejné zprávě o hodnocení maximálních limitů reziduí (EPMAR) Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) ohledně gentamicinu (EMEA/MRL/803/01)<sup>1</sup> potvrdit, že ochranné lhůty 95 dnů pro skot a 60 dnů pro prasata jsou bezpečné. Navíc z údajů, které jsou u srovnatelných přípravků v Belgii k dispozici, jasně vyplývá, že hladiny reziduí mohou být v navrhovaných ochranných lhůtách vyšší, než jsou maximální limity reziduí (MRL). Belgie proto dospěla k názoru, že při těchto ochranných lhůtách stanovených pro referenční přípravek Genta 100 mg/ml (držitel rozhodnutí o registraci: CP-Pharma) a následně pro jeho generický přípravek Emdogent 100 (žadatel: Emdoka) není bezpečnost spotřebitelů zajištěna.

Belgie také uvedla, že u veterinárních léčivých přípravků obsahujících gentamicin ve formě injekčního roztoku jsou v Evropské unii schváleny různé ochranné lhůty pro skot a prasata, např. pro maso a vnitřnosti skotu od 28 do 210 dnů, pro kravské mléko od 2 do 7 dnů, přičemž u některých přípravků je uvedeno „nepoužívat u krav, jejichž mléko je určeno pro lidskou spotřebu“, a pro maso a vnitřnosti prasat od 28 do 150 dnů.

Proto Belgie dne 8. ledna 2016 zahájila podle článku 35 směrnice 2001/82/ES postup pro veterinární léčivé přípravky obsahující gentamicin ve formě injekčního roztoku určené k podání skotu a prasatům. Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) byl požádán, aby přezkoumal všechny dostupné údaje o depleci (snižování obsahu) reziduí a doporučil ochranné lhůty pro skot (maso a mléko) a prasata.

## **2. Diskuze týkající se dostupných údajů**

### **Deplece reziduí v mase a vnitřnostech skotu**

Ve všech předložených studiích deplece (snižování obsahu) reziduí byl gentamicin podán intramuskulárně ve vodném injekčním roztoku.

K přípravku Aagent 50 mg/ml injekční roztok (držitel rozhodnutí o registraci: Fatro) byla předložena studie u telat splňující požadavky správné laboratorní praxe. Plán studie odpovídá současným standardům. Studie zahrnovala telata do 1 měsíce věku. Zvířata ve skupinách po pěti byla léčena dávkou 4 mg/kg živé hmotnosti jednou denně po dobu 3 dnů, přičemž byla poražena za 30, 40, 50, 60, 70, 80 nebo 90 dnů po podání poslední dávky. Pomocí validované metody vysokoúčinné kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií (HPLC/MS-MS) byly analyzovány ledviny, játra, tuk, svaly a místo vpichu injekce (bezprostřední místo vpichu i okolí). Analýza výsledků v jednotlivých tkáních vedla ke stanovení maximální ochranné lhůty 103 dnů na základě deplece reziduí v játrech a za použití

<sup>1</sup> CVMP EPMAR for gentamicin (EMEA/MRL/803/01) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500014350.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014350.pdf)

statistické metody podle pokynu výboru CVMP pro přístup k harmonizaci ochranných lhůt (EMA/CVMP/036/95)<sup>2</sup>.

Přípravek Aagent 50 mg/ml injekční roztok byl zkoumán také ve studiích deplece u dospělého skotu. Studie splňuje požadavky správné laboratorní praxe a držitel rozhodnutí o registraci (Fatro) ji považuje za předběžnou studii. Nebyly odebrány žádné kontrolní vzorky z okolí místa vpichu injekce. Měřené reziduum (gentamicinu) nebylo zavedené indikátorové reziduum a dolní mez stanovitelnosti (LLOQ) metody HPLC-MS/MS odpovídala maximálnímu limitu reziduí (MRL) pro svaly a tuk. Nebyly předloženy žádné údaje o stabilitě. Studie zahrnovala skupiny po čtyřech zvířatech, jimž byla podávána dávka 4 mg/kg živé hmotnosti jednou denně po dobu 5 dnů a která byla poražena za 21, 35, 49 nebo 70 dnů po podání poslední dávky. Analyzovány byly ledviny, játra, tuk, svaly a místo vpichu injekce. Po 70 dnech, v poslední den odběru, koncentrace gentamicinu stále přesahovala maximální limity reziduí ve všech vzorcích jater a ledvin, přičemž v některých případech dosáhla hladina v ledvinách více než dvojnásobku a v játrech více než trojnásobku stávajícího maximálního limitu reziduí. Z těchto údajů nelze určit žádnou spolehlivou ochrannou lhůtu.

Byla předložena studie splňující požadavky správné laboratorní praxe, která zkoumala přípravek Gentamicina 4 % solucion inyectabile (vztahující se rovněž na přípravky Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml a Purmicina 40 mg/ml (držitelé rozhodnutí o registraci: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven a Cenavisa)). Studie splňuje současné standardy, přestože nebyl analyzován tuk a svaly (mimo místa vpichu injekce). Z hlediska celkových dostupných údajů o depleci reziduí gentamicinu je však známo, že tuk a svaly (mimo sval v místě vpichu injekce) nejsou limitující tkáně. Do studie byla zařazena ruminující telata ve věku 6–7 měsíců. Zvířata ve skupinách po čtyřech byla léčena dávkou 4 mg/kg živé hmotnosti každých 12 hodin po dobu 3 dnů, přičemž byla poražena za 80, 100, 130 nebo 170 dnů po podání poslední dávky. Pomocí validované metody vysokoúčinné kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií (HPLC/MS-MS) byly analyzovány ledviny, játra a místo vpichu injekce (bezprostřední místo i okolí). Analýza výsledků pro jednotlivé tkáně vedla ke stanovení maximální ochranné lhůty 192 dnů vypočtené na základě deplece reziduí v játrech s použitím statistické metody.

Další předložená studie prováděná na telatech se týká přípravku Vetrigen (držitel rozhodnutí o registraci: Ceva Sante Animale), nespĺňuje však požadavky správné laboratorní praxe. Studie zkoumala neruminující zvířata o hmotnosti přibližně 50–60 kg. Zvířata ve skupinách po třech byla léčena dávkou 4 mg/kg živé hmotnosti každých 12 hodin po dobu 4,5 dne (9 injekcí), přičemž byla poražena za 15 nebo 60 dnů po podání poslední dávky. Mikrobiologickou metodou, pro kterou nejsou dostupné žádné odpovídající validační údaje, byly analyzovány ledviny, játra, tuk, svaly a místo vpichu injekce bez kontrolního vzorku z okolí. Při poslední porážce, tj. po 60 dnech, byly hladiny reziduí v játrech a v ledvinách pod maximálním limitem reziduí (MRL), nelze ovšem vyvodit žádné jednoznačné závěry ohledně tuku, svalů a zejména místa vpichu injekce, neboť příslušná hranice citlivosti představovala dvojnásobek MRL. Celkově nelze z této studie odvodit ochrannou lhůtu.

Byla předložena studie splňující požadavky správné laboratorní praxe a zkoumající přípravek Gentaject 10% (držitel rozhodnutí o registraci: Dopharma). Studie splňuje současné standardy, přestože byla použita mikrobiologická analytická metoda a nebyl odebrán kontrolní vzorek z okolí místa vpichu (na druhé straně byla u každého zvířete analyzována dvě místa vpichu, na každé straně jedno). Mikrobiologický test byl odpovídajícím způsobem validován. Zařazená zvířata byla neruminující telata ve věku přibližně 3 měsíce, u nichž bylo uvedeno, že byla během studie krmena pevným krmivem. Zvířata ve skupinách po čtyřech byla léčena dávkou 2 mg/kg živé hmotnosti každých 12 hodin po dobu 3 dnů, přičemž byla poražena za 76, 90, 104 nebo 126 dnů po podání poslední dávky. Analyzovány

<sup>2</sup> CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004428.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf)

byly ledviny, játra, svaly, tuk a místo vpichu injekce. Nemohla být použita statistická metoda, protože u žádné z požitelných tkání nebyl k dispozici dostatečný počet údajů. Za použití alternativní metody a na základě údajů analýzy ledvin byla při 10% bezpečnostní rezervě vypočtena ochranná lhůta 139 dnů.

Přípravky Forticine Solution 1% ad 4% (držitel rozhodnutí o registraci: Vetoquinol) byly zkoumány v jedné hlavní studii za použití 1% roztoku se zaměřením na ledviny, játra a svaly a v jedné konfirmační studii za použití 4% roztoku po doložení plazmatické bioekvivalence s 1% silou, ve které bylo analyzováno pouze místo vpichu injekce. V obou studiích byla zahrnuta telata ve věku nejvýše 1,5 měsíce, pravděpodobně neruminující. Studie buď nesplňovala požadavky správné laboratorní praxe, nebo nebylo toto kritérium známo.

V hlavní studii byla podána jedna dávka 4 mg/kg živé hmotnosti a poté tři injekce 2 mg/kg živé hmotnosti každých 12 hodin. Analytická metoda využívala rozdělovací kapalinovou chromatografii s fluorometrickou detekcí, nebyly však k dispozici údaje dokládající validitu metody. Monitorovány byly pouze 3 ze 4 doporučených složek indikátorových reziduí gentamicinu. U každé porážky byla zahrnuta pouze dvě zvířata (14 hodin, 7 dnů, 14 dnů, 28 dnů). Vzhledem k dolní mezi stanovitelnosti (LLOQ), která je nejasná a možná vyšší než příslušné maximální limity reziduí (MRL), nelze odvodit žádný závěr ohledně reziduí ve svalech a játrech. V játrech byly v posledním časovém bodu, tj. 28. den po podání poslední dávky, všechny koncentrace reziduí pod stávající hodnotou maximálního limitu reziduí (MRL), i když se pohybovaly relativně blízko MRL (680 a 700 µg/kg). Celkově nelze z této studie odvodit ochrannou lhůtu.

V konfirmační studii místa vpichu injekce nebyly odebrány kontrolní vzorky z okolí, ale u každého z 6 zvířat byla použita 3 místa vpichu. Podaná dávka činila 3 mg/kg živé hmotnosti každých 8 hodin po dobu 3 dnů. Analytickou metodou bylo bakteriologické hodnocení, pro které nebyly k dispozici odpovídající validační údaje, s dolní mezi stanovitelnosti (LLOQ) 100 µg/kg, tj. dvojnásobek stávajícího použitelného maximálního limitu reziduí (50 µg/kg pro svaly). Z tohoto důvodu nelze studii použít k doložení bezpečné ochranné lhůty, i přesto, že nebyla zjištěna žádná rezidua přesahující hranici senzitivity 100 µg/kg.

Další studie u skotu i prasat splňující požadavky správné laboratorní praxe byla provedena s přípravkem Gentamicin 40 mg/ml injekční roztok (držitel rozhodnutí o registraci: Vetprom), přičemž jako analytická metoda byla použita enzymová imunoanalýza. Tato studie nebyla předložena ve formě kompletní zprávy, ale spíše jako souhrn. Úplné validační údaje nejsou k dispozici. Deplece reziduí byla sledována pouze v ledvinách a játrech, zejména nebylo analyzováno místo vpichu injekce. U každé porážky byla zahrnuta pouze dvě zvířata. Studie byla provedena u ruminujícího skotu (350–380 kg). Podaná dávka činila 4 mg/kg živé hmotnosti, první den s 12hodinovým odstupem a poté s 24hodinovým odstupem až do 5. dne včetně. Skupiny skotu byly poraženy za 60, 70, 80 nebo 90 dnů po podání poslední dávky. Rezidua v ledvinách i játrech klesla 80. den pod maximální limit reziduí (MRL). Vzhledem k nedostatkům této studie z ní však nelze vyvodit spolehlivou ochrannou lhůtu.

Ve zprávách o hodnocení obnovení registrace, které posuzoval příslušný vnitrostátní orgán Belgie, byla identifikována studie, která podporuje ochrannou lhůtu pro přípravek Genta-kel 5% u telat (držitel rozhodnutí o registraci: Kela). Není však k dispozici žádná úplná zpráva ze studie ani zpráva o validaci analytické metody. Není známo, zda studie splňuje požadavky správné laboratorní praxe. Studie zahrnovala neruminující telata ve věku 8–11 týdnů, jimž byl podáván gentamicin v dávce 3 mg/kg živé hmotnosti dvakrát denně po dobu 3 po sobě jdoucích dnů. Zvířata ve skupinách po čtyřech až pěti byla postupně porážena za 4, 11, 20 nebo 89 dnů po podání poslední dávky. Deplece reziduí byla analyzována metodou LC-MS/MS v ledvinách, játrech, tuku, svalech a místě vpichu injekce (bez kontrolního vzorku z okolí). I v posledním časovém bodu, tj. po 89 dnech, byla v játrech (ve 2 z 5 vzorků) zjištěna rezidua stále přesahující maximální limit reziduí (MRL). Použití statistické metody

pro posouzení údajů zjištěných z jater není považováno za vhodné, protože není splněn předpoklad homoskedasticity. U ostatních tkání lze použít alternativní metodu. Nicméně vzhledem k reziduím přesahujícím maximální limit reziduí (MRL) v játrech po 89 dnech a vzhledem k tomu, že není dostupná úplná zpráva ze studie ani zpráva o validaci analytické metody, nelze z této studie odvodit ochrannou lhůtu.

### **Ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti skotu**

Celkem lze pro skot odvodit ochranné lhůty ze tří studií, a to 103 dnů pro přípravek Agent 50 mg/ml (držitel rozhodnutí o registraci: Fatro), 192 dnů pro přípravky Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli injectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veteransan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml a Purmicina 40 mg/ml (držitelé rozhodnutí o registraci: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven a Cenavisa) a 139 dnů pro přípravek Genta-ject 10% (držitel rozhodnutí o registraci: Dopharma).

Není vhodné sloučit údaje o reziduích pro výpočet celkové ochranné lhůty u všech přípravků, protože ve studiích byly použity různé dávkovací režimy.

Pro výše uvedené konkrétní přípravky se uvažuje stanovit ochranné lhůty 103, 192 a 139 dnů použité v příslušných studiích, pokud je doporučený režim dávkování stejný jako v příslušné studii, nebo pokud odpovídá nižšímu nebo stejnému dávkování z hlediska celkové expozice.

U přípravků uvedených v předcházejícím odstavci, jejichž maximální doporučené dávky přesahují dávky použité v příslušných studiích reziduí, je třeba použít ochrannou lhůtu pro nejhorší případ odvozenou přímo z údajů o reziduích, tj. 192 dnů, za předpokladu, že celková dávka doporučená v souhrnu údajů o přípravku nepřekračuje celkovou dávku podanou ve studii, z níž byla vypočtena tato ochranná lhůta (tj. 24 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti).

U přípravků, kde předložená studie deplece reziduí nepokrývá doporučený dávkovací režim, nebo u přípravků, k nimž nebyly předloženy žádné údaje, je třeba použít ochrannou lhůtu pro nejhorší případ vypočítanou přímo z údajů o depleci reziduí, tj. 192 dnů. To odpovídá dávkovacímu režimu 4 mg/kg živé hmotnosti každých 12 hodin po dobu 3 dnů při objemu injekce 20 ml a koncentraci 40 mg/ml. Lze se domnívat, že tato ochranná lhůta je dostatečně dlouhá, aby pokryla rozdíly ve složení přípravků, které by mohly mít vliv na depleci reziduí. Každý takový vliv je pravděpodobně pouze omezený z hlediska složení dostupných přípravků a vzhledem k velmi dlouhé době, po kterou deplece probíhá, a také s ohledem na skutečnost, že všechny přípravky, jichž se toto přezkoumání týká, jsou vodné roztoky. Ochrannou lhůtu 192 dnů nelze použít u přípravků, u nichž celková doporučená dávka přesahuje dávku použitou ve studii reziduí, tj. 24 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti.

U přípravků, kde celková dávka přesáhne dávku, která je podložena dostupnými spolehlivými údaji o reziduích (tj. u přípravků podávaných v celkových dávkách přesahujících 24 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti u skotu), souhlasí výbor CVMP s extrapolací ochranných lhůt na základě farmakokinetických principů. Nejde o standardní přístup, který by byl uveden v pokynech výboru CVMP. Nicméně v souvislosti s tímto postupem přezkoumání, pokud jsou již přípravky schváleny a k dispozici jsou jen omezené údaje o depleci reziduí, je použití tohoto pragmatického přístupu považováno za přijatelný způsob, jak zachovat dostupnost léčivých přípravků a současně zajistit bezpečnost spotřebitelů. Farmakokinetický přístup používá k odvození ochranných lhůt zjištěný terminální poločas deplece v tkáních, ochrannou lhůtu stanovenou na základě údajů a dávku, která má být podána, podle tohoto vzorce:

$$WP_{nová} = WP_{stará} + \{ \log_2(D_{nová}/D_{stará}) \times T_{1/2}(\text{závěrečná fáze}) \} \text{ zaokrouhлено nahoru}$$

Kde:  $WP_{nová}$  je ochranná lhůta přípravku, pro který se ochranná lhůta určuje;  $WP_{stará}$  je ochranná lhůta přípravku, podle něž je doporučeno provést extrapolaci;  $D_{nová}$  je dávka přípravku, pro kterou se určuje

*ochranná lhůta;  $D_{stará}$  je dávka přípravku, podle které je doporučeno provést extrapolaci;  $T_{1/2}$ (závěrečná fáze) je terminální poločas.*

Tento výpočet lze použít za předpokladu, že kinetika deplece je lineární a že při depleci reziduí pod maximální limit reziduí (MRL) je dokončena distribuce v tkáních. Průměrný vypočítaný poločas činí 20,41 dne. Touto metodou dojdeme k doporučené extrapolované ochranné lhůtě 214 dnů při maximální doporučené celkové dávce u většiny dotčených přípravků, tj. 50 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti. Pouze u jednoho přípravku (Gentamicin Bremer Pharma, schváleného v Lotyšsku, držitel rozhodnutí o registraci: Bremer Pharma) je doporučena vyšší celková dávka 80 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti. V tomto případě je doporučena extrapolovaná ochranná lhůta 228 dnů.

Je třeba zdůraznit, že použitá metoda extrapolace je pragmatický přístup, jehož cílem je zachovat dostupnost přípravků a současně zajistit bezpečnost spotřebitelů. Je známo, že v údajích existují určité nejasnosti ohledně terminálního poločasu a linearity kinetiky deplece ve vztahu k dávkám, což jsou v obou případech předpoklady správného použití extrapolace. Je třeba se zaměřit na ty přípravky dotčené tímto postupem, které mají vysokou maximální doporučenou dávku a u nichž nelze stanovit ochrannou lhůtu obvyklým způsobem na základě údajů o reziduích. U přípravků, u nichž je maximální doporučená dávka nižší než dávka použitá ve studiích reziduí zahrnujících nejhorsích případy (24 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti), není použití tohoto způsobu extrapolace považováno za vhodné, protože použití nejdelší vypočtené ochranné lhůty má za následek zahrnutí celkové bezpečnostní rezervy, která má pokrývat nedostatek konkrétních nebo adekvátních údajů.

Některé z dotčených přípravků lze podávat i starším zvířatům, než jaká byla zahrnuta do studií, což představuje vyšší celkový objem injekcí, který by mohl znamenat pomalejší depleci z důvodu sníženého poměru povrch / objem místa vpichu bolusu. Proto nelze ochranné lhůty extrapolovat na vyšší objemy injekcí, než jaké byly použity ve studiích. Ze všech těchto údajů, jsou-li zváženy souhrnně, však vyplývá, že přinejmenším pro objem injekce do 20 ml u telat není místo vpichu injekce limitující tkání, a proto se lze domnívat, že by riziko pro spotřebitele související s vyššími objemy injekcí zůstalo nízké.

Ochranná lhůta 192 dnů byla stanovena u ruminujících zvířat, výbor se však domnívá, že ji lze použít i u neruminujících telat. Dotčené přípravky jsou navíc určeny pro parenterální injekční podání, vliv fyziologie zažívání je tedy pravděpodobně omezený. Navíc z porovnání studií s přípravky Aagent 50 mg/ml injekční roztok (držitel rozhodnutí o registraci: Fatro) a Genta-ject 10% (držitel rozhodnutí o registraci: Dopharma) vyplynulo, že deplece reziduí není u velmi mladých zvířat pomalejší, protože ochranná lhůta je u telat do jednoho měsíce věku krmených mléčnou krmnou směsí a doplňkem pevné stravy kratší (103 dnů) než u starších telat krmených pevným krmivem. To do určité míry potvrzuje rychlá deplece pozorovaná u přípravku Forticine Solution 1% (držitel rozhodnutí o registraci: Vetoquinol), podávaného rovněž mladým telatům krmeným mléčnou krmnou směsí. Doba deplece reziduí je u gentamicinu dlouhá a ve většině případů pokryje období, kdy budou zvířata alespoň částečně ruminující.

### **Deplece reziduí v mase a vnitřnostech prasat**

Ve všech předložených studiích deplece reziduí byl gentamicin podáván intramuskulárně jako vodný injekční roztok.

K dispozici je studie zkoumající přípravek Aagent 50 mg/ml injekční roztok (držitel rozhodnutí o registraci: Fatro). Tato studie na selatech splňuje požadavky správné laboratorní praxe a její plán odpovídá současným standardům. Použitá selata byla mladší než 1 měsíc. Zvířata ve skupinách po pěti byla léčena dávkou 4 mg/kg živé hmotnosti jednou denně po dobu 3 dnů a poražena za 30, 40, 50 nebo 60 dnů po podání poslední dávky. Analyzovány byly ledviny, játra, kůže + tuk, svaly a místo vpichu injekce (bezprostřední místo vpichu i okolí) pomocí validované metody HPLC/MS-MS. Z analýzy



výsledků u jednotlivých tkání vyplývá maximální ochranná lhůta 66 dnů, týkající se deplece reziduí v kůži + tuku a v místě vpichu injekce a získaná alternativní metodou výpočtu.

Přípravek Aagent 50 mg/ml injekční roztok byl hodnocen také ve studiích deplece u dospělých prasat. Tato studie splňuje požadavky správné laboratorní praxe a držitel rozhodnutí o registraci (Fatro) ji považuje za předběžnou studii. Nebyl analyzován žádný kontrolní vzorek z okolí místa vpichu injekce. Nebyl analyzován žádný kombinovaný vzorek kůže a tuku, neboť byl odebrán pouze vzorek tuku. Měřené reziduum, gentamicin, nebylo indikátorové reziduum a dolní mez stanovitelnosti (LLOQ) u metody HPLC-MS/MS se rovnala maximálnímu limitu reziduí pro svaly a tuk. Nebyly předloženy žádné údaje o stabilitě. Dospělá prasata ve skupinách po čtyřech dostávala dávku 4 mg/kg živé hmotnosti jednou denně po dobu 5 dnů a byla poražena za 7, 21, 35 nebo 49 dnů po podání poslední dávky. Analyzovány byly ledviny, játra, tuk, svaly a místo vpichu injekce. Po 49 dnech, v poslední den odběru vzorků, byla hladina ve všech vzorcích z ledvin a jater nad maximálním limitem reziduí (MRL), přičemž v některých vzorcích z ledvin byl MRL překročen více než dvojnásobně a v některých vzorcích z jater více než trojnásobně. Kromě toho v jednom vzorku z místa vpichu injekce byla koncentrace i po 49 dnech mírně nad maximálním limitem reziduí (MRL). Proto nelze z těchto údajů určit žádnou spolehlivou ochrannou lhůtu.

Další dostupná studie prováděná na prasatech se týká přípravku Vetrigen (držitel rozhodnutí o registraci: Ceva Sante Animale). Tato studie nespĺňuje požadavky správné laboratorní praxe. Studie zahrnuje zvířata o hmotnosti 23 až 27 kg. Zvířata ve skupinách po třech byla léčena dávkou 4 mg/kg živé hmotnosti každých 12 hodin po dobu 4,5 dne (9 injekcí), přičemž byla poražena za 15 nebo 60 dnů po podání poslední dávky. Mikrobiologickou metodou, pro kterou nejsou dostupné žádné odpovídající validační údaje, byly analyzovány ledviny, játra, tuk, svaly a místo vpichu injekce bez kontrolního vzorku z okolí. Při poslední porážce, tj. po 60 dnech, byly hladiny reziduí v játrech a v ledvinách pod maximálním limitem reziduí (MRL), nelze ovšem vyvodit žádné jednoznačné závěry ohledně tuku, svalů a zejména místa vpichu injekce, neboť příslušná hranice citlivosti představovala dvojnásobek MRL. Z této studie nelze vyvodit spolehlivou ochrannou lhůtu.

Studie provedená s přípravkem Gentavall 5 mg/ml (držitel rozhodnutí o registraci: Mevet) nespĺňovala jednoznačně požadavky správné laboratorní praxe (ve studii byla použita překvapivě nízká dávka 5 mg na zvíře, a to u novorozeneých selat (ve věku 3–5 dnů), která byla podána jednou). V ostatních ohledech studie splňuje současné standardy, ačkoli nebyly analyzovány svaly (kromě místa vpichu injekce) a tuk, což lze akceptovat, protože tyto tkáně nejsou z hlediska deplece reziduí gentamicinu limitující. Byla použita validovaná analytická metoda HPLC-MS/MS. Zvířata ve skupinách po čtyřech byla poražena za 40, 45 nebo 50 dnů po podání poslední dávky. Analyzovány byly ledviny, játra a místo vpichu. Z důvodu velikosti zvířat nemohl být odebrán kontrolní vzorek z okolí místa vpichu injekce. Jak lze vzhledem k podané dávce očekávat, deplece byla ve všech tkáních rychlá a již v prvním časovém bodu odběru, tj. po 40 dnech, byly hladiny pod maximálním limitem reziduí. Ochranná lhůta vyvozená z těchto údajů alternativní metodou s 10% bezpečnostním rozpětím, týkající se jediné dávky 5 mg/zvíře, byla u selat stanovena na 44 dnů.

Studie podle správné laboratorní praxe zahrnující skot i prasata byla provedena s přípravkem Gentamicin 40 mg/ml injekční roztok (držitel rozhodnutí o registraci: Vetprom) a jako analytická metoda byla použita enzymová imunoanalýza. Tato studie nebyla předložena ve formě kompletní zprávy, ale spíše jako souhrn. Úplné validační údaje nejsou k dispozici. Deplece reziduí byla sledována pouze v ledvinách a játrech, zejména nebylo analyzováno místo vpichu injekce. U každé porážky byla zahrnuta pouze dvě zvířata. Studie byla provedena u ruminujícího skotu (350–380 kg) a u prasat (35–40 kg). Podaná dávka činila 4 mg/kg živé hmotnosti, první den s 12hodinovým odstupem a poté s 24hodinovým odstupem až do 5. dne včetně. Skupiny prasat byly poraženy za 14, 28, 35 nebo 40 dnů po podání poslední dávky. Rezidua v ledvinách i v játrech klesla 28. den pod maximální limit reziduí. Vzhledem k nedostatkům této studie z ní však nelze odvodit spolehlivou ochrannou lhůtu.

Ve zprávách o hodnocení obnovení registrace, které posuzoval příslušný vnitrostátní orgán Belgie, byly zjištěny dvě studie, které podporují ochranné lhůty pro přípravky Genta-kel 5% (držitel rozhodnutí o registraci: Kela) a Gentaveto-5 u telat (držitel rozhodnutí o registraci: VMD). Ke studii s přípravkem Genta-kel 5% není k dispozici úplná zpráva, kdežto ke studii s přípravkem Gentaveto-5 byla úplná zpráva předložena.

Ve studii s přípravkem Genta-kel 5% (držitel rozhodnutí o registraci: Kela) u selat byla použita dávka 3 mg/kg živé hmotnosti dvakrát denně, délku léčby nelze zjistit. Zvířata byla ve skupinách po čtyřech až pěti poražena za 3, 10, 17, 27, 67 nebo 89 dnů po podání poslední dávky. Analyzovány byly ledviny, játra, tuk, svaly a místo vpichu injekce (bez odebrání vzorku z okolí) validovanou metodou LC-MS/MS, výsledky týkající se tuku však nejsou k dispozici. Z této studie nelze odvodit žádnou ochrannou lhůtu, protože ve všech tkáních, pro které byly k dispozici adekvátní údaje z posledního časového bodu, tj. 89. den po podání poslední dávky, byla zjištěna rezidua přesahující maximální limit reziduí.

Byla provedena studie s přípravkem Gentaveto-5 (držitel rozhodnutí o registraci: VMD) u prasat o hmotnosti 3,75 až 8 kg, kterým byla podávána dávka 5 mg/kg živé hmotnosti každých 12 hodin po dobu 5 dnů. Zvířata ve skupinách po pěti byla poražena za 14, 42, 70 nebo 112 dnů po podání poslední dávky. Deplece reziduí byla analyzována v ledvinách, játrech, kůži + tuku a v místě vpichu injekce pomocí validované metody LC-MS/MS. Z okolí místa vpichu injekce nebyl odebrán žádný kontrolní vzorek, ale u každého zvířete byla analyzována 2 místa vpichu injekce, jejichž vzdálenost byla považována za dostatečně malou. Za 112 dnů po poslední injekci, tedy v posledním časovém bodu, byly všechny koncentrace pod maximálním limitem reziduí. Schválená ochranná lhůta 146 dnů byla odvozena pomocí alternativní metody s bezpečnostním rozpětím 30 % a lze ji považovat za bezpečnou pro spotřebitele.

### **Ochranné lhůty u prasat**

U cílového druhu prasat byly zjištěny tři studie, z nichž lze odvodit dostatečně spolehlivou ochrannou lhůtu. Jde o studie s přípravky Gentavall 5 mg/ml (držitel rozhodnutí o registraci: Mevet), Aagent 50 mg/ml injekční roztok (držitel rozhodnutí o registraci: Fatro) a Gentaveto-5 (držitel rozhodnutí o registraci: VMD). Ochranné lhůty jsou 44 dnů pro přípravek Gentavall 5 mg/ml, 66 dnů pro přípravek Aagent 50 mg/ml injekční roztok a 146 dnů pro přípravek Gentaveto-5. Tyto lhůty se nevztahují ke stejnému dávkování.

Je třeba uvést, že ochranná lhůta 44 dnů u selat vycházející ze studie s přípravkem Gentavall 5 mg/ml (držitel rozhodnutí o registraci: Mevet) odpovídá velmi přesným podmínkám podávání (jediná injekce 5 mg u novorozených zvířat).

Z toho vyplývá, že u výše uvedených přípravků podávaných v příslušných studiích je nutno použít ochranné lhůty 44, 66 a 146 dnů, pokud je doporučený režim dávkování stejný jako v příslušné studii, nebo pokud odpovídá nižšímu nebo stejnému dávkování z hlediska celkové expozice.

U přípravků uvedených v předcházejícím odstavci, jejichž maximální doporučené dávky přesahují dávky použité ve studiích reziduí, je třeba použít ochrannou lhůtu pro nejhorší případ odvozenou přímo z údajů o reziduích, tj. 146 dnů, za předpokladu, že celková dávka doporučená v souhrnu údajů o přípravku nepřekračuje celkovou dávku podanou ve studii, z níž byla vypočtena tato ochranná lhůta (tj. 50 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti).

Ochrannou lhůtu 146 dnů lze použít také u dalších přípravků za předpokladu, že celková doporučená dávka nepřekračuje celkovou dávku podanou v příslušné studii (tj. 50 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti). Je třeba uvést, že dávka použitá v příslušné studii (50 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti) zřejmě pokrývá všechny v současné době doporučené režimy dávkování. Lze se domnívat, že tato ochranná lhůta pro nejhorší případ dostatečně pokrývá možné účinky vyplývající z rozdílů ve složení přípravků. Ze složení dostupných přípravků skutečně vyplývá, že je velmi podobné, včetně



běžných konzervantů a pufovacích systémů, které pravděpodobně neovlivňují rychlost absorpce a které jsou obsaženy ve velmi malém relativním množství. Kromě toho je doba, po kterou deplece probíhá, velmi dlouhá a všechny přípravky, které jsou předmětem tohoto přezkoumání, jsou vodné roztoky.

V případě prasat se všechny stanovené ochranné lhůty vztahují na maximální objem injekce 1 ml při koncentraci 50 mg/ml a nelze je přímo extrapolovat na větší objemy ani na větší dávky na jedno místo vpichu injekce. Proto je třeba omezit objem injekce maximálně na 1 ml na místo vpichu injekce nebo na 50 mg gentamicinu na místo vpichu injekce u přípravků o síle přesahující 50 mg gentamicinu na ml.

### **Údaje o depleci reziduí v kravském mléce**

Údaje o depleci reziduí v kravském mléce byly předloženy pouze u přípravku Aagent 50 mg/ml injekční roztok (držitel rozhodnutí o registraci: Fatro), ačkoli přípravek není schválen k použití u laktujících krav. Studie zahrnuje pouze 8 zvířat a držitel rozhodnutí o registraci ji považuje za pilotní. Měřené reziduum (gentamicin) neodpovídá určenému indikátorovému reziduu a dostupné údaje nejsou dostatečné, aby bylo možné ověřit validitu analytické metody HPL-MS/MS. Podávaná dávka činila 4 mg/kg živé hmotnosti jednou denně po dobu 5 dnů. Koncentrace reziduí v mléce byla stanovena za 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 a 96 hodin po podání poslední dávky. Nízký počet zvířat a údajů neumožnil analýzu výsledků při použití statistických metod TTSC (doby do bezpečné koncentrace) nebo SCLR (bezpečné koncentrace na základě lineární regrese s možností měření pod mezí stanovitelnosti), jak je uvedeno v pokynech výboru CVMP pro stanovení ochranných lhůt pro mléko (EMA/CVMP/473/98)<sup>3</sup>. Pomocí metody SCPM (bezpečné koncentrace na základě údajů za jednotlivý časový bod, povolující údaje pod mezí stanovitelnosti) byla vypočtena ochranná lhůta 72 hodin, což odpovídá prvním časovým bodům, kdy byly všechny koncentrace pod maximálním limitem reziduí (MRL), přestože u 7 z 8 zvířat byla rezidua pod MRL již za 48 hodin po posledním podání dávky. Celkově nebyly údaje z této studie považovány za dostatečné pro účely odvození ochranné lhůty pro mléko.

Ve studii reziduí v mléce popsané ve zprávě EPMAR výboru CVMP pro gentamicin (EMA/CVMP/619817/2015)<sup>4</sup> bylo léčeno pět laktujících krav opakovanými intramuskulárními dávkami 4 mg gentamicinu / kg živé hmotnosti / den po dobu 3 dnů. Vzorky mléka byly odebírány až do 90 hodin po podání poslední dávky. Rezidua gentamicinu v požitelných tkáních a v mléce byly stanoveny mikrobiologickým testem s mezí stanovitelnosti 50 µg/kg (1/2 maximálního limitu reziduí). V žádném odebraném vzorku mléka nebyla zachycena rezidua s antimikrobiální aktivitou, což dokládá celkově velmi rychlou depleci.

Při pragmatickém přístupu, jehož účelem je zachovat dostupnost přípravku pro laktující krávy a současně zajistit bezpečnost spotřebitelů, je považováno za vhodné stanovit pro všechny přípravky indikované u laktujících krav maximální ochrannou lhůtu schválenou v současné době, tj. 7 dnů. Tato ochranná lhůta zahrnuje široké bezpečnostní rozmezí s ohledem na dostupné údaje.

### **Obecná hlediska**

Na základě informací, které měl výbor CVMP k dispozici, lze usuzovat, že existuje několik přípravků, u nichž jsou pokyny k dávkování uvedené v informacích o přípravku nejasné. Odpovědností každého příslušného vnitrostátního orgánu je uplatnit doporučení z tohoto stanoviska podle doporučené maximální dávky uvedené ve schváleném souhrnu údajů o přípravku a přijmout opatření, pokud informace o přípravku nelze správně interpretovat.

<sup>3</sup> CVMP Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/98) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004496.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004496.pdf)

<sup>4</sup> CVMP EPMAR for gentamicin (EMA/CVMP/619817/2015) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2016/03/WC500203742.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2016/03/WC500203742.pdf)

Lze se domnívat, že intravenózní cesta podání pravděpodobně nevede k vyšší hladině reziduí než intramuskulární cesta podání, a proto lze ochranné lhůty odvozené ze subkutánního podání doporučit také pro intravenózní podání. Subkutánní podání již ale nelze doporučit u skotu a prasat, protože kinetika deplece z místa vpichu injekce je i nadále neznámá a může být limitující.

Stejná zdůvodnění, použitá pro stanovení ochranných lhůt u přípravků obsahujících gentamicin jako jedinou léčivou látku, lze uplatnit také pro gentamicin v kombinaci s trimethoprimem a sulfadimethoxinem. Vzhledem k obzvláště dlouhému přetrvávání gentamicinu v tkáních, které se netýká ostatních látek v kombinovaných přípravcích, není z hlediska ochranných lhůt obecně schválených u přípravků obsahujících tromethoprim a sulfonamidy žádný důvod očekávat jakýkoli dlouhodobý vliv interakcí na rezidua.

Opakovaná léčba v určitém časovém rozmezí vede s velkou pravděpodobností k akumulaci reziduí gentamicinu v játrech, ledvinách a případně i v místě vpichu injekce léčených zvířat, a proto je třeba v informacích o přípravku jasně uvést, že během ochranné lhůty je nutné se vyhnout opakované léčbě.

### **3. Vyhodnocení přínosů a rizik**

V rámci tohoto postupu přezkoumání nebyla hodnocena kvalita, bezpečnost cílových zvířat, bezpečnost uživatele, riziko pro životní prostředí ani účinnost.

Ochranné lhůty pro skot (maso a mléko) a prasata je třeba upravit dle doporučení, aby byla zajištěna bezpečnost spotřebitelů.

Subkutánní cestu podání již nelze pro skot a prasata doporučit, neboť kinetika deplece z místa vpichu injekce je i nadále neznámá a může být limitující.

Do informací o přípravku je třeba přidat upozornění, že je nutné vyhnout se opakované léčbě během ochranné lhůty.

Celkový poměr přínosů a rizik přípravků zahrnutých do tohoto postupu byl považován za příznivý pod podmínkou, že budou provedeny doporučené změny v informacích o přípravku (viz příloha III).

### **Zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci**

Vzhledem k tomu, že

- na základě údajů o depleci reziduí u skotu a prasat výbor CVMP usoudil, že ochranné lhůty pro skot (maso a mléko) a prasata je třeba změnit, aby byla zajištěna bezpečnost spotřebitelů,
- vzhledem k neexistenci údajů o depleci reziduí při subkutánní cestě podání výbor CVMP usoudil, že subkutánní cestu podání u skotu a prasat je třeba z informací o přípravku odstranit,
- opakovaná léčba v rámci určitého časového období vede s velkou pravděpodobností k akumulaci reziduí gentamicinu v játrech, ledvinách a potenciálně i v místě vpichu injekce léčených zvířat, výbor CVMP proto usoudil, že je třeba do informací o přípravku přidat upozornění, že je nutné vyhnout se opakované léčbě během ochranné lhůty,
- výbor CVMP usoudil, že celkový poměr přínosů a rizik je u přípravků zahrnutých do tohoto postupu i nadále příznivý pod podmínkou, že budou provedeny změny v informacích o přípravku,

výbor CVMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků obsahujících gentamicin ve formě injekčního roztoku určených k podání u skotu a prasat (viz příloha I), aby bylo

možné změnit souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace v souladu s doporučenými změnami v informaci o přípravku, jak je uvedeno v příloze III.

## **Příloha III**

**Změny odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku,  
označení na obalu a příbalové informace**

## **A. U přípravku Agent 50 mg/ml uvedeného v příloze I (držitel rozhodnutí o registraci: Fatro S.p.A.)**

V případě, že maximální celková dávka doporučená v informacích o přípravku nepřekračuje 12 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti u skotu a prasat, je třeba použít toto znění:

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **4.9 Podávané množství a způsob podání**

Na všech relevantních místech je nutno vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u telat a selat.

Prasatům nepodávat více než 1 ml na místo vpichu injekce.

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

#### **4.11 Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

##### Telata:

Intramuskulární nebo intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 103 dnů.

##### Selata:

Maso a vnitřnosti: 66 dnů.

### **Označení:**

<b>7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ</b>
---------------------------------

Na všech relevantních místech je nutno vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u telat a selat.

<b>8. Ochranné lhůty</b>
--------------------------

##### Telata:

Intramuskulární, intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 103 dnů.

##### Selata:

Maso a vnitřnosti: 66 dnů.

### **Příbalová informace:**

#### **8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ**

Na všech relevantních místech je nutno vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u telat a selat.

Prasatům nepodávat více než 1 ml na místo vpichu injekce.

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

#### **10. Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Telata:

Intramuskulární nebo intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 103 dnů.

Selata:

Maso a vnitřnosti: 66 dnů.

## **B. U přípravku Genta-ject 10% uvedeného v příloze I (držitel rozhodnutí o registraci: Dopharma Research B.V.)**

V případě, že skot a/nebo prasata již byly schváleny jako cílový druh zvířat a maximální celková dávka doporučená v informacích o přípravku nepřekračuje 12 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti u skotu a 50 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti u prasat, je třeba u každého druhu použít příslušné následující znění:

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **4.9 Podávané množství a způsob podání**

Na všech relevantních místech je nutno vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu a prasat.

Prasatům nepodávat více než 50 mg gentamicinu na místo vpichu injekce.

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

#### **4.11 Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Skot:

Intramuskulární nebo intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 139 dnů.

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 146 dnů.

### **Označení:**

#### **7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Na všech relevantních místech je nutno vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu a prasat.

#### **8. Ochranné lhůty**

Skot:

Intramuskulární, intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 139 dnů.

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 146 dnů.

### **Příbalová informace:**

#### **8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ**

Na všech relevantních místech je nutno vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu a prasat.

Prasatům nepodávat více než 50 mg gentamicinu na místo vpichu injekce.

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

## **10. Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

### Skot:

Intramuskulární nebo intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 139 dnů.

### Prasata:

Maso a vnitřnosti: 146 dnů.



## **C. U přípravku Gentavall 5 mg/ml uvedeného v příloze I (držitel rozhodnutí o registraci: Mevet S.A.U.)**

V případě, že maximální celková dávka doporučená v informacích o přípravku nepřekračuje 5 mg gentamicinu na zvíře u prasat, je třeba použít toto znění:

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **4.11 Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Selata:

Maso a vnitřnosti: 44 dnů.

### **Označení:**

<b>8. Ochranné lhůty</b>
--------------------------

Selata:

Maso a vnitřnosti: 44 dnů.

### **Příbalová informace:**

#### **10. Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Selata:

Maso a vnitřnosti: 44 dnů.

## **D. U přípravku Gentaveto-5 (50 mg/ml) uvedeného v příloze I (držitel rozhodnutí o registraci: V.M.D. n.v.)**

V případě, že maximální celková dávka doporučená v informacích o přípravku nepřekračuje 50 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti u prasat, je třeba použít toto znění:

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **4.9 Podávané množství a způsob podání**

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

Prasatům nepodávat více než 1 ml na místo vpichu injekce.

#### **4.11 Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 146 dnů.

### **Označení:**

#### **7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

#### **8. Ochranné lhůty**

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 146 dnů.

### **Příbalová informace:**

#### **8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ**

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

Prasatům nepodávat více než 1 ml na místo vpichu injekce.

#### **10. Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 146 dnů.

## **E. U přípravku Gentamicin Bremer Pharma uvedeného v příloze I (držitel rozhodnutí o registraci: Bremer Pharma GmbH)**

V případě, že maximální celková dávka doporučená v informacích o přípravku nepřekračuje 80 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti u skotu, je třeba použít toto znění:

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **4.9 Podávané množství a způsob podání**

Na všech relevantních místech vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu.

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

#### **4.11 Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Skot:

Intramuskulární nebo intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 228 dnů.

### **Označení:**

<b>7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ</b>
---------------------------------

Na všech relevantních místech vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu.

<b>8. Ochranné lhůty</b>
--------------------------

Skot:

Intramuskulární, intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 228 dnů.

### **Příbalová informace:**

#### **8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ**

Na všech relevantních místech vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu.

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

#### **10. Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Skot:

Intramuskulární nebo intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 228 dnů.

## **F. U všech ostatních přípravků uvedených v příloze I, u nichž doporučená celková dávka nepřesahuje 24 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti u skotu a 50 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti u prasat**

V případě, že skot a/nebo prasata již byly schváleny jako cílový druh zvířat a maximální celková dávka doporučená v informacích o přípravku nepřekračuje 24 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti u skotu a 50 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti u prasat, je třeba u každého druhu použít příslušné následující znění:

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **4.9 Podávané množství a způsob podání**

Na všech relevantních místech je nutno vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu a prasat.

U přípravků se silou do 50 mg gentamicinu na ml: Prasatům nepodávat více než 1 ml na místo vpichu injekce.

U přípravků se silou větší než 50 mg gentamicinu na ml: Prasatům nepodávat více než 50 mg gentamicinu na místo vpichu injekce.

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

#### **4.11 Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Skot:

Intramuskulární nebo intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 192 dnů.

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 146 dnů.

### **Označení:**

#### **7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Na všech relevantních místech je nutno vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu a prasat.

#### **8. Ochranné lhůty**

Skot:

Intramuskulární, intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 192 dnů.

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 146 dnů.

## **Příbalová informace:**

### **8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ**

Na všech relevantních místech je nutno vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu a prasat.

U přípravků se silou do 50 mg gentamicinu na ml: Prasatům nepodávat více než 1 ml na místo vpichu injekce.

U přípravků se silou větší než 50 mg gentamicinu na ml: Prasatům nepodávat více než 50 mg gentamicinu na místo vpichu injekce.

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

### **10. Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Skot:

Intramuskulární nebo intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 192 dnů.

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 146 dnů.

**G. U přípravků uvedených v příloze I, u nichž se doporučena celková dávka u skotu pohybuje mezi 24 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti a 50 mg gentamicinu na kg živé hmotnosti**

## **Souhrn údajů o přípravku**

### **4.9 Podávané množství a způsob podání**

Na všech relevantních místech vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu.

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

### **4.11 Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Skot:

Intramuskulární nebo intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 214 dnů.

## **Označení:**

### **7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Na všech relevantních místech vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu.

### **8. Ochranné lhůty**

Skot:

Intramuskulární, intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 214 dnů.

## **Příbalová informace:**

### **8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ**

Na všech relevantních místech vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu.

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

### **10. Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Skot:

Intramuskulární nebo intravenózní podání: Maso a vnitřnosti: 214 dnů.

## **H. U přípravků uvedených v příloze I, u kterých byly laktující krávy již schváleny jako cílový druh zvířat**

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **4.9 Podávané množství a způsob podání**

Na všech relevantních místech vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu.

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

#### **4.11 Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Skot:

Intramuskulární nebo intravenózní podání:

Maso a vnitřnosti: *jak je doporučeno v odpovídajících bodech přílohy III výše.*

Mléko: 7 dnů.

### **Označení:**

#### **7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Na všech relevantních místech vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu.

#### **8. Ochranné lhůty**

Skot:

Intramuskulární, intravenózní podání:

Maso a vnitřnosti: *jak je doporučeno v odpovídajících bodech přílohy III výše.*

Mléko: 7 dnů.

### **Příbalová informace:**

#### **8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ**

Na všech relevantních místech vymazat všechny zmínky o subkutánním podání u skotu.

Opakované injekce je třeba podat na jiná místa vpichu injekce.

#### **10. Ochranné lhůty**

Z důvodu akumulace gentamicinu v játrech, ledvinách a v místě vpichu injekce je nutné se během ochranné lhůty vyhnout jakékoli opakované léčbě.

Skot:

Intramuskulární nebo intravenózní podání:

Maso a vnitřnosti: *jak je doporučeno v odpovídajících bodech přílohy III výše.*

Mléko: 7 dnů.