

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsveje og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Østrig	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, kalve, grise, heste, føl, hunde, katte	SC, IM, langsom IV
Belgien	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste, hunde, katte	SC, IM, langsom IV
Belgien	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	grise	IM
Belgien	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg (kalve)	IM
Bulgarien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, hunde, katte	IM, SC, IV
Bulgarien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, hunde, katte	IM, SC, IV

Bulgarien	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, kalve, grise	IM
Bulgarien	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	injektionsvæske, opløsning	kalve, grise, hunde, katte	IM, SC
Kroatien	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicin	80 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, heste (ikke fødevareproducer ende), grise, hunde, katte	IM (kvæg, grise), IV (heste), SC (hunde, katte)
Kroatien	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicin	80 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste, hunde, katte	IM, SC
Cypern	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	injektionsvæske, opløsning	kalve og smågrise op til én måned gamle	IM, SC, langsom IV
Cypern	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	injektionsvæske, opløsning	kvæg, hunde, katte	IM, SC, langsom IV

Tjekkiet	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve, føl og smågrise i alderen 1 måned	IM, SC, langsom IV
Tjekkiet	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicin	81 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, hunde	IM, IV
Estland	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste	IM
Estland	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise	IM
Estland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve, hunde	IM, IV, SC
Estland	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve, hunde	IM, IV

Frankrig	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicin	40000 UI/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve, hunde, katte	IM, IV
Frankrig	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicin	40000 UI/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve	IM, IV
Frankrig	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicin	40000 UI/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve, hunde, katte	IM, IV
Frankrig	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicin	50000 UI/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve, smågrise	IM
Tyskland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste ikke bestemt til slagtning til konsum, hunde, katte	IM, IV, SC
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste ikke bestemt til slagtning til konsum, hunde, katte	IM, IV, SC

Tyskland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Löhner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste ikke bestemt til slagtning til konsum, hunde, katte	IM, IV, SC
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste ikke bestemt til slagtning til konsum, hunde, katte	IM, IV, SC
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste ikke bestemt til slagtning til konsum, hunde, katte	IM, IV, SC
Tyskland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Löhner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicin	85 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste ikke bestemt til slagtning til konsum, hunde, katte	IM, IV, SC
Tyskland	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, hunde, katte	IM, IV, SC

Tyskland	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, hunde, katte, selskabsfugle	IM, IV, SC
Grækenland	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve, hunde, katte	IM
Grækenland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, hunde	IM
Ungarn	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, hunde	kvæg, grise: IM hunde: IM eller SC
Irland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg	IM
Italien	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve, smågrise (i den første levemåned)	IM, SC, langsom IV

Italien	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve, smågrise (i den første levemåned)	IM, SC, langsom IV
Italien	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve, smågrise, hunde, katte	IM, IV, endoperitonealt
Letland	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste, hunde, katte	IM, IV, SC
Letland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicin	85 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste, hunde, katte	IM, IV, SC
Letland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, heste, hunde, katte	IM, IV, SC
Letland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta- kel 10%	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste, hunde	IM, IV, SC

Letland	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimethoprim gentamicinsu lfat sulfadimetox in	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste, hunde, katte	IM
Letland	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, hunde, katte	IM, SC, langsom IV
Letland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, hunde	IM, SC, langsom IV
Letland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, heste, hunde, katte	IM, SC, langsom IV
Litauen	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, heste, hunde, katte	IM, IV, SC
Litauen	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, kalve, grise, smågrise, heste, hunde, katte	IM, IV, SC

Litauen	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicin	85 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, kalve, grise, smågrise, fravænnede grise, heste, føl, hunde, katte	IM, IV, SC
Litauen	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	injektionsvæske, opløsning	kvæg, kalve, grise	IM
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve indtil 13 uger	IM
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicin sulfadimetox in	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise	IM
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, kalve, grise, smågrise	IM, langsom IV

Portugal	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	injektionsvæske, opløsning	kvæg, heste, hunde, katte	IM, langsom IV
Portugal	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, hunde, katte	IM, SC (kun hunde)
Portugal	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	injektionsvæske, opløsning	kvæg (kalve), grise (smågrise), fugle (kyllinger, kalkuner), hunde, katte	IM, langsom IV
Rumænien	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve, smågrise, hunde, katte	IM
Rumænien	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise	IM, IV, SC

Rumænien	PASTEUR - Filiala Filipești SRL Str. Principala nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, hunde, katte	IM, IV, SC
Slovakiet	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve og smågrise i den første levemåned, heste ikke bestemt til slagtning til konsum	IM, SC, langsom IV
Slovenien	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	injektionsvæske, opløsning	kvæg, grise, hunde, katte	IM
Spanien	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg (kalve op til 250 kg), ikke- fødevareproducer ende heste	IM, langsom IV
Spanien	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	injektionsvæske, opløsning	kvæg, (kalve op til 250 kg), ikke fødevareproducer ende heste, hunde, katte	IM, langsom IV

Spanien	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, (kalve op til 250 kg), ikke fødevareproducer ende heste, hunde, katte	IM, langsom IV
Spanien	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, (kalve op til 250 kg), ikke fødevareproducer ende heste, hunde, katte	IM, langsom IV
Spanien	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicin	80 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, (kalve op til 250 kg), ikke fødevareproducer ende heste, hunde, katte	IM, langsom IV
Spanien	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg, (kalve op til 250 kg), ikke fødevareproducer ende heste, hunde, katte	IM, langsom IV
Spanien	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	injektionsvæske, opløsning	kvæg (kalve op til 250 kg), ikke- fødevareproducer ende heste, hunde	IM, langsom IV

Spanien	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg (kalve op til 250 kg), grise (pattegrise), heste ikke bestemt til konsum, hunde, katte	IM, langsom IV
Spanien	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve (indtil 13 uger gamle)	IM
Spanien	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	injektionsvæske, opløsning	kalve (indtil 13 uger gamle)	IM
Spanien	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	injektionsvæske, opløsning	smågrise, hunde, katte	IM
Spanien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kvæg (kalve op til 250 kg)	IM, langsom IV
Holland	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvæske, opløsning	kalve indtil 13 uger gamle	IM

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af produktresuméet

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af veterinærlægemidler, der indeholder gentamicin og dispenseres som injektionsvæske, opløsning, til kvæg og grise (se bilag I)

1. Indledning

Gentamicin er et antibiotikum af aminoglykosidtypen, der er indiceret til behandling af en række bakterielle infektioner. Normalt anvendes det i form af sulfatsaltet. I veterinærmedicinen anvendes gentamicin hovedsagelig som injektionsvæske til kvæg, grise, heste, katte og hunde.

Efter en ansøgning om markedsføringstilladelse til det belgiske Federal Agency for Medicines and Health Products i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, som ændret, dvs. en generisk ansøgning, fremgik det, at der ikke var genereret produktspecifikke restkoncentrationsdata til dokumentation af tilbageholdelsestiderne for kød og indmad fra kvæg og grise for referenceproduktet Genta 100 mg/ml, som er godkendt i Tyskland. Belgien kunne ikke ved hjælp af data fra CVMP's EPMAR for gentamicin (EMA/MRL/803/01)¹ fastslå, at tilbageholdelsestiderne på 95 dage for kvæg og 60 dage for grise er risikofri. Desuden viser de i Belgien foreliggende data for sammenlignelige produkter klart, at restkoncentrationerne kan være over maksimalværdierne (MRL-værdierne) ved de foreslåede tilbageholdelsestider. Belgien fandt derfor, at forbrugernes sikkerhed ikke er garanteret med de tilbageholdelsestider, der er fastsat for referenceproduktet Genta 100 mg/ml (markedsføringstilladelsesindehaver: CP-Pharma) og dermed heller ikke for det tilsvarende generiske product Emdogent 100 (ansøger: Emdoka).

Belgien konstaterede også, at der i EU gælder forskellige godkendte tilbageholdelsestider for kvæg og grise for veterinærlægemidler, der indeholder gentamicin og dispenseres som injektionsvæske, opløsning, f.eks. kød og indmad fra kvæg: fra 28 dage til 210 dage, mælk fra kvæg: 2 til 7 dage, idet det for nogle af produkterne angives "må ikke anvendes hos køer, hvis mælk er bestemt til konsum", samt kød og indmad fra grise: 28 dage til 150 dage.

Den 8. januar 2016 indledte Belgien derfor en procedure i medfør af artikel 35 i direktiv 2001/82/EF for veterinærlægemidler indeholdende gentamicin dispenseret som injektionsvæske, opløsning, til kvæg og grise. Udvalget for Lægemidler til Dyr (CVMP) blev anmodet om at gennemgå alle foreliggende data vedrørende depletion af restkoncentrationer og anbefale tilbageholdelsestider for kvæg (kød og mælk) og for grise.

2. Diskussion af de foreliggende data

Depletion af restkoncentrationer i kød og indmad fra kvæg

I alle de forelagte undersøgelser af depletion af restkoncentrationer er gentamicin anvendt som injektionsvæske, opløsning, og administreret intramuskulært.

Der er forelagt en GLP-overensstemmende undersøgelse hos kalve for produktet Aagent 50 mg/ml, injektionsvæske, opløsning (markedsføringstilladelsesindehaver: Fatro). Undersøgelsens design er i overensstemmelse med gældende normer. Undersøgelsen omfattede kalve mindre end 1 måned gamle. Grupper på 5 dyr blev behandlet med en dosis på 4 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i 3 dage og slagtet på dag 30, 40, 50, 60, 70, 80 og 90 efter sidste administration. Nyre, lever, fedt, muskel og injektionssted (kerne og omgivende væv) blev analyseret med en valideret HPLC/MS-MS-metode.

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

Analyse af resultaterne for hvert væv fører til en maksimal tilbageholdelsestid på 103 dage relateret til restkoncentrationsdepletionen i leveren, beregnet med den statistiske metode efter CVMP's vejledning om metoder til harmonisering af tilbageholdelsestider (EMA/CVMP/036/95)².

Produktet Aagent 50 mg/ml, injektionsvæske, opløsning, blev desuden testet i en undersøgelse af depletionen af restkoncentrationer hos voksent kvæg. Undersøgelsen er GLP-overensstemmende. Den betragtes af markedsføringstilladelsesindehaveren (Fatro) som en foreløbig undersøgelse. Der blev ikke taget kontrolprøver fra omgivende væv ved injektionsstedet. Den målte rest (gentamicin) var ikke den fastlagte restmarkør, og den nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) for HPLC-MS/MS-metoden var lig maksimalgrænseværdien for restkoncentrationer i muskel og fedt. Der er ikke forelagt stabilitetsdata. Undersøgelsen omfattede grupper på 4 dyr, der fik en dosis på 4 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i 5 dage og blev slagtet på dag 21, 35, 49 og 70 efter sidste administration. Nyre, lever, fedt, muskel og injektionssted blev analyseret. På dag 70, der var sidste prøvetagningspunkt, oversteg koncentrationen af gentamicin stadig maksimalgrænseværdierne i alle prøver af lever og nyrer, idet nogle værdier var over 2x den gældende maksimalværdi for restkoncentrationer i nyre, og over 3x i lever. Der kan ikke udledes pålidelige tilbageholdelsestider af disse data.

Der blev forelagt en GLP-overensstemmende undersøgelse, der var udført med gentamicin som 4 % injektionsvæske, opløsning (gældende for Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veterans gentamicin 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml og Purmicina 40 mg/ml (markedsføringstilladelsesindehavere: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven og Cenavisa)). Undersøgelsen opfylder gældende standarder, skønt der ikke er analyseret fedt eller muskel (bortset fra injektionsstedet). På grundlag af samtlige foreliggende data om depletion af restkoncentrationer af gentamicin vides det imidlertid, at fedt og muskel (bortset fra muskel på injektionsstedet) ikke er begrænsende væv. De inkluderede dyr var 6-7 måneder gamle drøvtyggende kalve. Grupper på 4 dyr blev behandlet med en dosis på 4 mg/kg kropsvægt hver 12. time i 3 dage og slagtet på dag 80, 100, 130 og 170 efter sidste administration. Nyre, lever og injektionsstedet (kerne og omgivende væv) blev analyseret med en valideret HPLC/MS-MS-metode. Analyseresultaterne for hvert væv fører til en maksimal tilbageholdelsestid på 192 dage for restkoncentrationer i leveren, beregnet med den statistiske metode.

Endnu en undersøgelse hos kalve er forelagt for produktet Vetrigen (markedsføringstilladelsesindehaver: Ceva Sante Animale), men er ikke GLP-overensstemmende. Undersøgelsen omfatter ikke-drøvtyggende dyr med en vægt på ca. 50-60 kg. Grupper på kun 3 dyr blev behandlet med en dosis på 4 mg/kg kropsvægt hver 12. time i 4,5 dage (9 injektioner) og slagtet på dag 15 og 60 efter sidste administration. Nyre, lever, fedt, muskel og injektionssted uden kontrolprøve af omgivende væv blev analyseret ved hjælp af en mikrobiologisk metode, for hvilken der ikke foreligger fyldestgørende valideringsdata. Ved sidste slagting, dvs. dag 60, var restkoncentrationerne under maksimalgrænseværdierne i lever og nyrer, men der kan ikke drages en fast konklusion vedrørende fedt, muskel eller navnlig injektionsstedet, da den pågældende følsomhedsgrænse var dobbelt så stor som maksimalgrænseværdien for restkoncentrationer. Overordnet kan der ikke udledes en tilbageholdelsestid af denne undersøgelse.

Der blev forelagt en GLP-overensstemmende undersøgelse, der var udført med Genta-ject 10 % (markedsføringstilladelsesindehaver: Dopharma). Undersøgelsen opfylder gældende standarder, skønt analysemetoden var mikrobiologisk, og skønt der ikke blev taget kontrolprøver af omgivende væv ved injektionsstedet (på den anden side blev der analyseret to injektionssteder for hvert dyr, et på hver side). Det mikrobiologiske assay var fyldestgørende valideret. De inkluderede dyr var ikke-drøvtyggende kalve på ca. 3 måneder, som blev angivet at have fået fast foder under undersøgelsen. Grupper på 4 dyr blev behandlet med en dosis på 2 mg/kg kropsvægt hver 12. time i 3 dage og slagtet

² 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

på dag 76, 90, 104 og 126 efter sidste administration. Nyre, lever, muskel, fedt og injektionssted blev analyseret. Den statistiske metode kunne ikke anvendes, da der var for få datapunkter for alt spiseligt væv. Ved hjælp af den alternative metode, anvendt på dataene for nyre med en sikkerhedsmargin på 10 %, fås en tilbageholdelsestid på 139 dage.

Produkterne Forticine Solution 1% og 4% (markedsføringstilladelsesindehaver: Vetoquinol) blev undersøgt med anvendelse af 1 % opløsningen i én hovedundersøgelse med fokus på nyre, lever og muskel, og i én bekræftende undersøgelse med anvendelse af 4 % opløsningen efter påvisning af plasmabioækvivalens med 1 % styrken, idet her kun injektionsstedet blev analyseret. I begge undersøgelser indgik kalve på højst 1,5 måneder, antagelig ikke-drøvtyggende. Undersøgelserne var enten ikke GLP-overensstemmende, eller deres status ukendt.

I hovedundersøgelsen blev der givet en engangsdosis på 4 mg/kg kropsvægt, efterfulgt af tre injektioner af 2 mg/kg kropsvægt hver 12. time. Den anvendte analysemetode var væske-væske kromatografi med fluorimetrisk detektion, men der var ingen data til påvisning af metodens validitet; kun 3 af de anbefalede 4 restmarkører for gentamicin blev overvåget. Der blev kun anvendt to dyr pr. slagtetidspunkt (14 timer, 7 dage, 14 dage og 28 dage). På grund af en nedre kvantificeringsgrænse, som var uklar og muligvis over de pågældende maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer, kan der ikke drages nogen konklusion om restkoncentrationer i muskel og lever. Ved sidste måletidspunkt, dvs. 28 dage efter den sidste administration, var alle målinger af restkoncentrationer i nyre under den gældende maksimalgrænseværdi, men stadig temmelig tæt på maksimalgrænseværdien (680 og 700 µg/kg). Overordnet kan der ikke udledes en tilbageholdelsestid af denne undersøgelse.

I den bekræftende undersøgelse af injektionsstedet blev der ikke udtaget kontrolprøver af omgivende væv ved injektionsstedet, men der blev anvendt 3 injektionssteder for hvert af de 6 dyr. Den administrerede dosis var 3 mg/kg kropsvægt hver 8. time i 3 dage. Analysemetoden var et bakteriologisk assay, som der ikke forelå fyldestgørende valideringsdata for, og som havde en nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) på 100 µg/kg, dvs. det dobbelte af den gældende maksimalgrænseværdi (50 µg/kg for muskel). Af undersøgelsen kan der derfor ikke fastlægges en risikofri tilbageholdelsestid, skønt der ikke blev påvist restkoncentrationer over følsomhedsgrænsen på 100 µg/kg.

Der blev udført endnu en GLP-undersøgelse hos kvæg og grise med gentamicin 40 mg/kg, injektionsvæske, opløsning (markedsføringstilladelsesindehaver: Vetprom) med et enzymkoblet immunoassay som analysemetode. Undersøgelsen foreligger ikke som en fuldstændig rapport, men snarere som en sammenfatning. Der foreligger ikke fuldstændige valideringsdata. Depletionen af restkoncentrationer blev kun fulgt i nyre og lever. I særdeleshed blev injektionsstedet ikke undersøgt. Der indgik kun to dyr pr. slagtetidspunkt. Undersøgelsen blev udført hos drøvtyggende kvæg (350-380 kg). Der blev administreret en dosis på 4 mg/kg kropsvægt med 12 timers mellemrum den første dag, derefter med 24-timers mellemrum til og med dag 5. Grupper af kvæg blev slagtet 60, 70, 80 og 90 dage efter sidste administration. Restkoncentrationerne både i nyre og lever nåede under maksimalgrænseværdien på dag 80. På baggrund af undersøgelsens mangler kan der imidlertid ikke udledes en pålidelig tilbageholdelsestid af den.

I vurderingsrapporter vedrørende fornyelse, som blev gennemgået af de belgiske nationale kompetente myndigheder, blev der identificeret en undersøgelse, der underbygger tilbageholdelsestiden for Genta-kel 5 % hos kalve (markedsføringstilladelsesindehaver: Kela). Der foreligger ikke en fuldstændig undersøgelsesrapport eller en valideringsrapport for analysemetoden. Undersøgelsens GLP-status kendes ikke. I undersøgelsen indgik ikke-drøvtyggende kalve på 8-11 uger, som fik gentamicin, 3 mg/kg kropsvægt to gange dagligt, i 3 på hinanden følgende dage. Dyrene blev slagtet 4, 11, 20 og 89 dage efter sidste administration, i grupper på 4 til 5. Nyre, lever, fedt, muskel og injektionssted (uden kontrol af omgivende væv) blev analyseret for depletion af restkoncentrationer med en valideret LC/MS-MS-metode. På sidste prøvetagningspunkt, dvs. dag 89, fandtes stadig

restkoncentrationer i leveren over maksimalgrænseværdien (2 ud af 5 prøver). Den statistiske metode anses ikke for hensigtsmæssig til at vurdere dataene for leveren, da forudsætningen om varianshomogenitet ikke er opfyldt. For de øvrige væv kunne den alternative metode anvendes. På baggrund af, at restkoncentrationerne var over maksimalgrænseværdierne i leveren på dag 89, og at der ikke foreligger en fuldstændig undersøgelsesrapport eller en valideringsrapport over analysemetoden, kan der imidlertid ikke udledes en tilbageholdelsestid af undersøgelsen.

Tilbageholdelsestider for kød og indmad fra kvæg

For måldyrearten kvæg foreligger tre undersøgelser, der gør det muligt overordnet at udlede tilbageholdelsestider på 103 dage for Aagent 50 mg/ml (markedsføringstilladelsesindehaver: Fatro), 192 dage for Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veteransan gentamicin 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml og □Purmicina 40 mg/ml (markedsføringstilladelsesindehavere: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven og Cenavisa), og 139 dage for Genta-ject 10 % (markedsføringstilladelsesindehaver: Dopharma).

Det er ikke hensigtsmæssigt at poole restkoncentrationsdataene for at beregne en overordnet tilbageholdelsestid for alle produkterne, da der er anvendt forskellige dosisregimer i undersøgelserne.

Der bør anvendes tilbageholdelsestider på 103, 192 og 139 dage for de nævnte specifikke produkter, der er anvendt i de pågældende undersøgelser, for så vidt det anbefalede dosisregime er identisk med det, der er anvendt i den pågældende undersøgelse eller udgør lavere eller ækvivalent dosering i form af total eksponering.

For de produkter, der nævnes i ovennævnte afsnit og for hvilke den anbefalede maksimale dosis er højere end den anvendte dosis i de tilsvarende restkoncentrationsundersøgelser, bør der anvendes en værste tilfælde tilbageholdelsestid afledt direkte af restkoncentrationsdataene, dvs. 192 dage, forudsat at den totale dosis anbefalet i produktresuméet ikke overstiger den totale administrerede dosis i den undersøgelse, der har resulteret i denne tilbageholdelsestid (dvs. 24 mg gentamicinbase/kg kropsvægt).

For de produkter, for hvilke den forelagte restkoncentrationsundersøgelse ikke omfatter det anbefalede dosisregime, og for produkter, for hvilke der ikke er forelagt data, bør der gælde en værste tilfælde tilbageholdelsestid beregnet direkte af restkoncentrationsdata, dvs. 192 dage. Dette henfører til et dosisregime på 4 mg/kg kropsvægt hver 12. time i 3 dage og et injektionsvolumen på 20 ml med en koncentration på 40 mg/ml. Denne tilbageholdelsestid kan anses for tilstrækkelig til at omfatte forskelle i produktsammensætning med mulig indvirkning på depletionsmønsteret for restkoncentrationerne. En eventuel sådan virkning må forventes at være begrænset på baggrund af de foreliggende produktsammensætninger, den meget lange depletionsperiode og det forhold, at alle produkter omfattet af denne indbringelse er vandige opløsninger. Tilbageholdelsestiden 192 dage kan ikke anvendes på produkter, for hvilke den samlede anbefalede dosis er større end den, der er anvendt i restkoncentrationsundersøgelserne, dvs. 24 mg gentamicinbase/kg kropsvægt.

For produkter, for hvilke den totale dosis er større end den, der foreligger pålidelige restkoncentrationsdata for (dvs. for produkter, der administreres til kvæg i en total dosis over 24 mg gentamicinbase/kg kropsvægt), vedtog CVMP at ekstrapolere tilbageholdelsestiderne efter farmakokinetiske principper. Dette er ikke en standardtilgang og omtales ikke i CVMP's vejledning. Ved denne indbringelsesprocedure, hvor produkterne allerede er godkendt, og hvor der foreligger begrænsede restkoncentrationsdata, anses en sådan pragmatisk tilgang imidlertid for acceptabel for at opretholde lægemidlernes tilgængelighed og samtidig varetage forbrugersikkerheden. Ved den farmakokinetiske tilgang anvendes den iagttagne terminale depletionshalveringstid i væv, tilbageholdelsestiden fastsættes ved hjælp af data, og den dosis, der skal administreres, giver mulighed for at aflede tilbageholdelsestider efter følgende formel:

$$Tilbageholdelsestid_{ny} = Tilbageholdelsestid_{gammel} + \{\log_2(D_{ny}/D_{gammel}) \times T_{1/2}(slutfase)\}^{oprundet}$$

Hvor: $Tilbageholdelsestid_{ny}$ er tilbageholdelsestiden for det produkt, for hvilket der skal udledes en tilbageholdelsestid; $Tilbageholdelsestid_{gammel}$ er tilbageholdelsestiden for det produkt, der ekstrapoleres fra; D_{ny} er den dosis af produktet, der skal udledes en tilbageholdelsestid for; D_{gammel} er den dosis af produktet, der ekstrapoleres fra; $T_{1/2}$ (slutfase) er den terminale halveringstid.

Anvendelse af denne beregning forudsætter, at depletionskinetikken er lineær, og at fordelingen i vævet er fuldstændig, når restkoncentrationerne kommer under maksimalgrænseværdierne. Den beregnede gennemsnitlige halveringstid er 20,41 dage. Denne metode fører til en anbefalet ekstrapoleret tilbageholdelsestid på 214 dage baseret på den maksimale anbefalede totaldosis for størstedelen af de omfattede produkter, dvs. 50 mg gentamicinbase/kg kropsvægt. Kun for ét produkt (gentamicin Bremer Pharma, der er godkendt i Letland, markedsføringstilladelsesindehaver: Bremer Pharma) anbefales en højere total dosis på 80 mg gentamicinbase/kg kropsvægt. I dette tilfælde anbefales en ekstrapoleret tilbageholdelsestid på 228 dage.

Det må understreges, at den anvendte metode til ekstrapolation er en pragmatisk tilgang med det formål at opretholde tilgængeligheden af produktet og samtidig varetage forbrugernes sikkerhed. Det vedgås, at der er visse usikkerheder i dataene hvad angår depletionskinetikens terminale halveringstid og dosislinearitet, idet begge betingelser skal være opfyldt, for at det vil være korrekt at anvende ekstrapolationen. Hensigten er at tage de produkter i proceduren op, for hvilke den anbefalede maksimale dosis er høj, og for hvilke der ikke kan fastlægges en tilbageholdelsestid på den konventionelle måde på grundlag af restkoncentrationsdata. For produkter, for hvilke den maksimale anbefalede dosis er mindre end den, der er anvendt i værste tilfælde restkoncentrationsundersøgelserne (24 mg gentamicinbase/kg kropsvægt), anses ekstrapolationsmetoden for uhensigtsmæssig, da der i forbindelse med anvendelse af den højeste beregnede tilbageholdelsestid tillægges en generel sikkerhedsmargin for at kompensere for de manglende specifikke og tilstrækkelige data.

Nogle af de omfattede produkter kan blive anvendt i dyr, der er ældre end dyrene i undersøgelserne, hvilket kan medføre en langsom depletionsrate pga. det mindskede overflade/volumen-forhold for bolus på injektionsstedet. Tilbageholdelsestiderne kan derfor ikke ekstrapoleres til større injektionsvolumener end dem, der er anvendt i undersøgelserne. Betragtes alle dataene under ét, fremgår det imidlertid, at injektionsstedet ikke er et begrænsende væv, i hvert fald for injektionsvolumener på op til 20 ml hos kalve, hvorfor risikoen for forbrugeren i forbindelse med større injektionsvolumener er lav.

Tilbageholdelsestiden 192 dage er fastlagt hos drøvtyggende dyr; udvalget finder imidlertid, at den også kan anvendes på ikke-drøvtyggende kalve. De omfattede produkter er da også bestemt til parenteral anvendelse, hvorfor fordøjelsessystemets fysiologi forventes at have begrænset betydning. Desuden ses det ved sammenligning af undersøgelserne med Aagent injektionsvæske, opløsning, 50 mg/ml (markedsføringstilladelsesindehaver: Fatro) og Genta-ject 10 % (markedsføringstilladelsesindehaver: Dopharma), at restkoncentrationerne ikke depleteres langsommere hos meget unge dyr, eftersom der gælder en kortere tilbageholdelsestid (103 dage) for kalve på under en måned, som får mælkeerstatning og tilskud af fast foder, end for ældre kalve, som får fast foder. Dette bekræftes i nogen grad af den hurtige depletion, der ses med Forticine Solution 1 % (markedsføringstilladelsesindehaver: Vetoquinol), for hvilket undersøgelsen ligeledes er udført hos unge kalve, som får mælkeerstatning. Desuden er depletionsperioden for restkoncentrationer af gentamicin lang og vil som regel omfatte en periode, hvor dyrene i det mindste delvis er drøvtyggende.

Depletion af restkoncentrationer i kød og indmad fra grise

I alle de forelagte undersøgelser af depletionen af restkoncentrationer blev gentamicin anvendt som injektionsvæske, vandig opløsning, administreret intramuskulært.

Der foreligger en undersøgelse for produktet Aagent 50 mg/ml, injektionsvæske, opløsning, (markedsføringstilladelsesindehaver: Fatro). Denne undersøgelse i smågrise er GLP-overensstemmende; designet svarer til gældende standarder. Undersøgelsen omfattede smågrise mindre end 1 måned gamle. Grupper på 5 dyr blev behandlet med en dosis på 4 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i 3 dage og slagtet på dag 30, 40, 50 og 60 efter sidste administration. Nyre, lever, hud+fedt, muskel og injektionssted (kerne og omgivelser) blev analyseret med en valideret HPLC/MS-MS-metode. Analyseresultaterne for hvert væv fører til en maksimal tilbageholdelsestid på 66 dage relateret til restkoncentrationer i hud+fedt og i injektionsstedet ved anvendelse af den alternative beregningsmetode.

Produktet Aagent 50 mg/ml, injektionsvæske, opløsning, blev derudover testet i restkoncentrationsundersøgelser hos voksne grise. Undersøgelsen er GLP-overensstemmende, men anses af markedsføringstilladelsesindehaveren (Fatro) for en foreløbig undersøgelse. Der blev ikke taget kontrolprøver fra det omgivende væv ved injektionsstedet. Der blev ikke analyseret en kombineret prøve af hud+fedt, da der kun blevet taget prøver af fedt. Den målte rest (gentamicin) var ikke den fastlagte restmarkør, og den nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) for HPLC-MS/MS-metoden var lig med maksimalgrænseværdien for restkoncentrationer i muskel og fedt. Der er ikke forelagt stabilitetsdata. Grupper på 4 voksne grise fik en dosis på 4 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i 5 dage, blev slagtet på dag 7, 21, 35 og 49 efter sidste administration, og der blev analyseret prøver af nyre, lever, fedt, muskel og injektionssted. På dag 49, der var sidste prøvetagningspunkt, oversteg koncentrationen i nyre og lever maksimalgrænseværdierne i alle prøver, idet nogle af værdierne var over 2x den gældende maksimalværdi for restkoncentrationer i nyre, og over 3x i lever. Desuden var én koncentration på injektionsstedet stadig lidt over maksimalgrænseværdien på dag 49. Der kan derfor ikke udledes en pålidelig tilbageholdelsestid af disse data.

Der foreligger endnu en undersøgelse hos grise for produktet Vetrigen (markedsføringstilladelsesindehaver: Ceva Sante Animale). Undersøgelsen er ikke GLP-overensstemmende. Undersøgelsen omfatter dyr med vægt fra 23 til 27 kg. Grupper på kun 3 dyr blev behandlet med en dosis på 4 mg/kg kropsvægt hver 12. time i 4,5 dage (9 injektioner) og slagtet på dag 15 og 60 efter sidste administration. Nyre, lever, fedt, muskel og injektionssted uden kontrolprøve af omgivende væv blev analyseret ved hjælp af en mikrobiologisk metode, for hvilken der ikke foreligger fyldestgørende valideringsdata. Ved sidste slagtning, dvs. dag 60, var restkoncentrationerne under maksimalværdierne i lever og nyrer, men der kan ikke drages en fast konklusion om fedt, muskel eller navnlig injektionsstedet, da den pågældende følsomhedsgrænse var dobbelt så stor som maksimalværdien for restkoncentrationer. Der kan ikke udledes en tilbageholdelsestid af denne undersøgelse.

En undersøgelse, der blev foretaget med Gentavall 5 mg/ml (markedsføringstilladelsesindehaver: Mevet), var ikke klart GLP-overensstemmende (i undersøgelsen blev anvendt en forbavsende lav enkeltdosis på 5 mg pr. dyr til nyfødte grise (3-5 dage gamle)). Ellers kan den anses for at opfylde gældende standarder, skønt der ikke blev analyseret muskel (bortset fra injektionsstedet) eller fedt; dette kan accepteres, da disse væv anses for ikke-begrænsende hvad angår depletionen af restkoncentrationer af gentamicin. Der blev anvendt en valideret HPLC-MS/MS-analysemetode. Grupper på 4 dyr blev slagtet 40, 45 og 50 dage efter sidste administration. Nyre, lever, og injektionssted blev undersøgt. På grund af dyrenes størrelse kunne der ikke tages en kontrolprøve af omgivende væv ved injektionsstedet. Som forventet i betragtning af den administrerede dosis ses hurtig depletion i alle væv, og koncentrationen var under maksimalgrænseværdien ved første prøvetagningspunkt, dvs. 40 dage. Af disse data kan udledes en tilbageholdelsestid på 44 dage for smågrise ved en enkeltdosis på 5 mg pr. dyr, idet der er anvendes den alternative metode med 10 procents sikkerhedsmargin.

Der er udført en GLP-undersøgelse hos kvæg og grise med gentamicin 40 mg/kg, injektionsvæske, opløsning (markedsføringstilladelsesindehaver: Vetprom) med et enzymkoblet immunoassay som analysemetode. Undersøgelsen foreligger ikke som fuldstændig rapport, men snarere som sammenfatning. Der foreligger ikke fuldstændige valideringsdata. Depletionen af restkoncentrationer blev kun fulgt i nyre og lever. I særdeleshed blev injektionsstedet ikke undersøgt. Der indgik kun to dyr pr. slagtetidspunkt. Undersøgelsen blev udført hos drøvtyggende kvæg (350-380 kg) og grise på 35-40 kg. Der blev administreret en dosis på 4 mg/kg kropsvægt med 12 timers mellemrum den første dag, derefter med 24 timers mellemrum til og med dag 5. Grupper af grise blev slagtet 14, 28, 35 og 40 dage efter sidste administration. Restkoncentrationerne i både nyre og lever er under maksimalgrænseværdien på dag 28. På baggrund af undersøgelsens mangler kan der imidlertid ikke udledes en pålidelig tilbageholdelsestid af denne undersøgelse.

I vurderingsrapporter i forbindelse med fornyelse, der blev gennemgået af de belgiske nationale kompetente myndigheder, fandtes to undersøgelser, der underbygger tilbageholdelsestiderne henholdsvis for Genta-kel 5 % (markedsføringstilladelsesindehaver: Kela), og Gentaveto-5 hos kalve (markedsføringstilladelsesindehaver: VMD). Undersøgelsen med Genta-kel 5 % forelå ikke som fuldstændig rapport, hvorimod undersøgelsen med Gentaveto-5 blev fremlagt som en fuldstændig rapport.

I undersøgelsen for Genta-kel 5 % (markedsføringstilladelsesindehaver: Kela) hos smågrise blev der givet en dosis på 3 mg/kg kropsvægt to gange dagligt; behandlingsvarigheden kunne ikke fastlægges. Grupper på 4-5 dyr blev slagtet 3, 10, 17, 27, 67 og 89 dage efter sidste administration. Nyre, lever, fedt, muskel og injektionssted (uden kontrolprøve af omgivende væv) blev analyseret ved hjælp af en valideret LC-MS/MS-metode; resultaterne for fedt foreligger dog ikke. Der kan ikke udledes en tilbageholdelsestid af undersøgelsen, da der blev detekteret restkoncentrationer over maksimalgrænseværdien i alle de væv, for hvilke der forelå tilstrækkelige data ved sidste prøvetagningspunkt, dvs. 89 dage efter sidste administration.

Undersøgelsen for Gentaveto-5 (markedsføringstilladelsesindehaver: VMD) blev udført hos grise med vægt 3,75-8 kg, og der blev givet 5 mg/kg kropsvægt hver 12. time i 5 dage. Grupper på 5 dyr blev slagtet 14, 42, 70 og 112 dage efter sidste administration. Der blev analyseret nyre, lever, hud+fedt og injektionssted ved hjælp af en valideret LC-MS/MS-metode. Der blev ikke taget kontrolprøver af omgivende væv ved injektionsstedet, men der blev analyseret 2 injektionssteder pr. dyr, og injektionsstederne blev anset for at være tilstrækkelig tætliggende. På dag 112 efter sidste injektion, der var sidste målepunkt, var alle koncentrationer under maksimalgrænseværdien. Den godkendte tilbageholdelsestid på 146 dage blev udledt ved hjælp af den alternative metode med en sikkerhedsmargin på 30 % og kan anses for at være risikofri for forbrugeren.

Tilbageholdelsestider for grise

For måldyrearten grise blev der fundet tre undersøgelser, hvoraf der kunne udledes en tilstrækkelig pålidelig tilbageholdelsestid. Undersøgelserne blev udført med produkterne Gentavall 5 mg/ml (markedsføringstilladelsesindehaver: Mevet), Aagent 50 mg/ml, injektionsvæske, opløsning (markedsføringstilladelsesindehaver: Fatro), og Gentaveto-5 (markedsføringstilladelsesindehaver: VMD). Tilbageholdelsestiderne er hhv. 44, 66 og 146 dage. De refererer ikke til samme anvendte dosering.

Det må bemærkes, at tilbageholdelsestiden 44 dage for smågrise, der byggede på undersøgelsen med Gentavall 5 mg/ml (markedsføringstilladelsesindehaver: Mevet) svarer til meget specielle anvendelsesbetingelser (én enkelt injektion på 5 mg til nyfødte).

Det konkluderes, at der bør anvendes tilbageholdelsestider på 44, 66 og 146 dage for ovennævnte produkter, der er anvendt i de pågældende undersøgelser, i det omfang det anbefalede dosisregime er

identisk med det, der er anvendt i den pågældende undersøgelse eller svarer til lavere eller ækvivalent dosering i form af total eksponering.

For de produkter, der nævnes i ovennævnte afsnit og for hvilke den anbefalede maksimale dosis er højere end den anvendte dosis i de tilsvarende restkoncentrationsundersøgelser, bør der anvendes en værste tilfælde tilbageholdelsestid afledt direkte af restkoncentrationsdataene, dvs. 146 dage, forudsat at den totale dosis anbefalet i produktresuméet ikke overstiger den totale administrerede dosis i den undersøgelse, der har resulteret i denne tilbageholdelsestid (dvs. 50 mg gentamicinbase/kg kropsvægt).

Tilbageholdelsestiden på 146 dage kan også finde anvendelse på andre produkter, forudsat at den anbefalede totale dosis ikke er over den totale administrerede dosis i den tilsvarende undersøgelse (50 mg gentamicinbase/kg kropsvægt). Det bemærkes, at den dosis, der er anvendt i den pågældende undersøgelse (50 mg gentamicinbase/kg kropsvægt) synes at dække alle de aktuelt anbefalede dosisregimer. Denne værste tilfælde tilbageholdelsestid kan antages at dække de mulige virkninger af forskelle i produktsammensætning tilstrækkeligt. De foreliggende produktsammensætninger ser da også ud til at være meget ensartede, med almindelige konserveringsstoffer og buffersystemer, som forventes at være uden indflydelse på absorptionshastigheden og er til stede i relativt meget lave mængder. Den periode, hvori depletionen finder sted, er desuden meget lang, og alle produkter omfattet af denne indbringelse er vandige opløsninger.

For grises vedkommende henfører alle de fastlagte tilbageholdelsestider til et maksimalt injiceret volumen på 1 ml med en koncentration på 50 mg/ml og kan ikke direkte ekstrapoleres til større volumener eller større doser pr. injektionssted. Injektionsvolumenet bør derfor begrænses til højst 1 ml pr. injektionssted eller til 50 mg gentamicin pr. injektionssted for produkter med styrke over 50 mg gentamicin pr. ml.

Data vedrørende depletion af restkoncentrationer i mælk fra kvæg

Den eneste undersøgelse af depletionen af restkoncentrationer i komælk er foretaget med Aagent 50 mg/ml, injektionsvæske, opløsning (markedsføringstilladelsesindehaver: Fatro), skønt produktet ikke er godkendt til anvendelse hos lakterende køer. Undersøgelsen anses af markedsføringstilladelsesindehaveren for en pilotundersøgelse og omfatter kun 8 dyr. Den målte rest (gentamicin) svarer ikke til den fastlagte restmarkør, og de foreliggende data er ikke tilstrækkelige til at verificere validiteten af HPLC-MS/MS-analysemetoden. Den administrerede dosis var 4 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i 5 dage. Restkoncentrationerne i mælk blev bestemt 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 og 96 timer efter sidste administration. Det lave antal dyr og datapunkter tillod ikke analyse af resultaterne med de statistiske metoder TTSC (tid til sikker koncentration) eller SCLR (risikofri koncentrationer, der er baseret på lineær regression og giver mulighed for data under kvantificeringsgrænsen,) svarende til CVMP's vejledning for bestemmelse af tilbageholdelsestider for mælk (EMA/CVMP/473/98)³. SCPM-metoden (sikre koncentrationer, der er baseret på data pr. måletidspunkt og giver mulighed for data under kvantificeringsgrænsen,) resulterede i en beregnet tilbageholdelsestid på 72 timer, som er det første tidspunkt, hvor alle koncentrationer er under maksimalgrænseværdierne, skønt restkoncentrationerne var under maksimalgrænseværdien for 7 af 8 dyr 48 timer efter sidste administration. Data fra denne undersøgelse blev overordnet ikke anset for tilstrækkelige til at udlede en tilbageholdelsestid for mælk.

I den restkoncentrationsundersøgelse for mælk, der beskrives i CVMP's EPMAR for gentamicin (EMA/CVMP/619817/2015)⁴, blev fem lakterende køer behandlet med gentagne intramuskulære doser

³ 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

⁴ 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

på 4 mg gentamicin/kg kropsvægt/dag i 3 dage. Der blev taget mælkeprøver op til 90 timer efter sidste administration. Restkoncentrationerne af gentamicin i spiseligt væv og mælk blev bestemt ved et mikrobiologisk assay med kvantificeringsgrænse 50 µg/kg (halvdelen af maksimalgrænseværdien for restkoncentrationer). Der kunne ikke detekteres antimikrobielt aktive rester i nogen af de indsamlede mælkeprøver, hvilket tyder på en generelt meget hurtig depletion.

Med en pragmatisk tilgang, der har som mål at bevare tilgængeligheden af produkter til lakterende køer og samtidig varetage forbrugernes sikkerhed, er det hensigtsmæssigt at anvende den maksimale aktuelt godkendte tilbageholdelsestid for mælk, dvs. 7 dage, for alle produkter indiceret til lakterende køer. Denne tilbageholdelsestid giver en bred sikkerhedsmargen i forhold til de foreliggende data.

Generelle betragtninger

Af oplysningerne, der er stillet til rådighed for CVMP, fremgår, at der gives usikre doseringsanvisninger i produktinformationen for flere af produkterne. Det påhviler hver nationale kompetente myndighed at anvende anbefalingerne i denne udtalelse på grundlag af den anbefalede maksimale dosis svarende til det godkendte produktresumé og at gribe ind, hvis anbefalingerne i produktinformationen ikke kan fortolkes hensigtsmæssigt.

Den intravenøse administrationsvej anses ikke for at være tilbøjelig til at frembringe større restkoncentrationer end den intramuskulære, hvorfor tilbageholdelsestider baseret på subkutan administration også kan anbefales for intravenøs administration. Subkutan administration kan imidlertid ikke længere anbefales for kvæg og grise, da kinetikken for depletion fra injektionsstedet fortsat ikke kendes og kan være begrænsende.

Samme rationale, der er grundlag for tilbageholdelsestiderne for produkter indeholdende gentamicin som eneste aktive stof, kan også anvendes på gentamicin i kombination med trimetoprim og sulfadimethoxin. På baggrund af gentamicins særligt lange persistens i vævene modsat de øvrige stoffer i kombinationsprodukterne er der i betragtning af de generelt godkendte tilbageholdelsestider for produkter indeholdende trimetoprim og sulfonamider ikke grund til at forvente interaktionsbetinget langtidsvirkning på restkoncentrationerne.

Endelig har et behandlingsforløb, der gentages inden for vis frist, stærk tendens til at føre til akkumulering af rester af gentamicin i lever, nyre og potentielt injektionsstederne på de behandlede dyr, hvorfor produktinformationen klart skal angive, at et eventuelt gentaget behandlingsforløb i løbet af tilbageholdelsestiden skal undgås.

3. Vurdering af benefit/risk-forholdet

Denne henvisningsprocedure omfatter ikke kvalitet, sikkerhed for måldyreaten, brugersikkerhed, miljørisiko eller virkning.

Tilbageholdelsestiderne for kød og mælk fra kvæg og for grise bør af hensyn til forbrugersikkerheden ændres som anbefalet.

Subkutan administration bør ikke længere anbefales for kvæg og grise, da kinetikken for depletion fra injektionsstedet fortsat ikke kendes og kan være begrænsende.

Der bør tilføjes en advarsel i produktinformationen om, at det skal undgås at gentage behandlingsforløbet under tilbageholdelsestiden.

Det overordnede benefit/risk-forhold for produkterne i denne procedure blev anset for at være positivt forudsat at der foretages de anbefalede ændringer af produktinformationen (se bilag III).

Begrundelse for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Ud fra følgende betragtninger:

- på grundlag af de foreliggende restkoncentrationsdata hos kvæg og grise fandt CVMP, at tilbageholdelsestiderne for kvæg (kød og mælk) og grise bør ændres af hensyn til forbrugersikkerheden
- i mangel af data for depletion af restkoncentrationer ved subkutan administration fandt CVMP, at subkutan administration til kvæg og grise skal slettes fra produktinformationen
- et behandlingsforløb, der gentages inden for en vis tidsskala, har stærk tendens til at medføre akkumulering af rester af gentamicin i lever, nyre og potentielt injektionsstederne på behandlede dyr, hvorfor der i produktinformationen skal tilføjes en advarsel om, at et eventuelt gentaget behandlingsforløb i løbet af tilbageholdelsestiden skal undgås
- CVMP fandt, at det overordnede benefit/risk-forhold fortsat er positivt for produkterne omfattet af denne indbringelse, forudsat at der foretages ændringer i produktinformationen

anbefalede CVMP ændring af markedsføringstilladelseerne for veterinærlægemidler indeholdende gentamicin dispenseret som injektionsvæske, opløsning, til kvæg og grise (se bilag I) svarende til de anbefalede ændringer i produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne, der fremgår af bilag III.

Bilag III

**Ændringer i de relevante afsnit af produktresuméet,
etiketteringen og indlægssedlen**

A. A. For Aagent 50 mg/ml, der er opført i bilag I (markedsføringstilladelsesindehaver: Fatro S.p.A.)

Når den totaldosis, der anbefales i produktinformationen, ikke er over 12 mg gentamicinbase/kg kropsvægt til kvæg og grise, anvendes nedenstående ordlyd:

Produktresumé

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kalve og smågrise slettes, når det er relevant.

Til grise må højst gives 1 ml på hvert injektionssted.

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

4.11 Tilbageholdelsestid

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Kalve:

Intramuskulær eller intravenøs anvendelse: Kød og indmad: 103 dage.

Smågrise:

Kød og indmad: 66 dage.

Etikettering:

7. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kalve og smågrise slettes, når det er relevant.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Kalve:

IM, IV: Kød og indmad: 103 dage.

Smågrise:

Kød og indmad: 66 dage.

Indlægsseddel:

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kalve og smågrise slettes, når det er relevant.

Til grise må højst gives 1 ml på hvert injektionssted.

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Kalve:

Intramuskulær eller intravenøs anvendelse: Kød og indmad: 103 dage.

Smågrise:

Kød og indmad: 66 dage.

B. For Genta-ject 10 %, der er opført i bilag I (markedsføringstilladelsesindehaver: Dopharma Research B.V.)

Hvor kvæg og/eller grise allerede er godkendt som måldyrearter, og forudsat at den maksimale totale dosis, der anbefales i produktinformationen, ikke er over 12 mg gentamicinbase/kg kropsvægt til kvæg eller 50 mg gentamicinbase/kg kropsvægt til grise, anvendes nedenstående ordlyd for den pågældende dyreart:

Produktresumé

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg og grise slettes, når det er relevant.

Til grise må højst gives 50 mg gentamicin på hvert injektionssted.

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

4.11 Tilbageholdelsestid

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Kvæg:

Intramuskulær eller intravenøs anvendelse: Kød og indmad: 139 dage.

Grise:

Kød og indmad: 146 dage.

Etikettering:

7. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg og grise slettes, når det er relevant.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Kvæg:

IM, IV: Kød og indmad: 139 dage.

Grise:

Kød og indmad: 146 dage.

Indlægsseddel:

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg og grise slettes, når det er relevant.

Til grise må højst gives 50 mg gentamicin på hvert injektionssted.

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Kvæg:

Intramuskulær eller intravenøs anvendelse: Kød og indmad: 139 dage.

Grise:

Kød og indmad: 146 dage.

C. For Gentavall 5 mg/ml, der er opført i bilag I (markedsføringstilladelsesindehaver: Mevet S.A.U.)

Når den maksimale totaldosis, der anbefales i produktinformationen, ikke er over 5 mg gentamicinbase/kg kropsvægt til grise, anvendes nedenstående ordlyd:

Produktresumé

4.11 Tilbageholdelsestid

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Smågrise:

Kød og indmad: 44 dage.

Etikettering:

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Smågrise:

Kød og indmad: 44 dage.

Indlægsseddel:

10. TILBAGEHOLDELSESTID

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Smågrise:

Kød og indmad: 44 dage.

D. For Gentaveto-5 (50 mg/ml), der er opført i bilag I (markedsføringstilladelsesindehaver: V.M.D. n.v.)

Når den maksimale totaldosis, der anbefales i produktinformationen, ikke er over 50 mg gentamicinbase/kg kropsvægt til grise, anvendes nedenstående ordlyd:

Produktresumé

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

Til grise må højst gives 1 ml på hvert injektionssted.

4.11 Tilbageholdelsestid

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Grise:

Kød og indmad: 146 dage.

Etikettering:

7. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)
--

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Grise:

Kød og indmad: 146 dage.

Indlægsseddel:

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

Til grise må højst gives 1 ml på hvert injektionssted.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Grise:

Kød og indmad: 146 dage.

E. For Gentamicin Bremer Pharma, der er opført i bilag I (markedsføringstilladelsesindehaver: Bremer Pharma GmbH)

Når den maksimale totaldosis, der anbefales i produktinformationen, er op til 80 mg gentamicinbase/kg kropsvægt til kvæg, benyttes nedenstående ordlyd:

Produktresumé

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg slettes, når det er relevant.

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

4.11 Tilbageholdelsestid

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Kvæg:

Intramuskulær eller intravenøs anvendelse: Kød og indmad: 228 dage.

Etikettering:

7. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)
--

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg slettes, når det er relevant.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Kvæg:

IM, IV: Kød og indmad: 228 dage.

Indlægsseddel:

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg slettes, når det er relevant.

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Kvæg:

Intramuskulær eller intravenøs anvendelse: Kød og indmad: 228 dage.

F. For alle øvrige produkter, der er opført i bilag I, for hvilke den anbefalede totaldosis ikke er over 24 mg gentamicinbase/kg kropsvægt for kvæg, eller 50 mg gentamicinbase/kg kropsvægt for grise

Hvor kvæg og/eller grise allerede er godkendt som måldyrearer, og forudsat at den maksimale totale dosis, der anbefales i produktinformationen, ikke er over 24 mg gentamicinbase/kg kropsvægt til kvæg eller 50 mg gentamicinbase/kg kropsvægt til grise, anvendes nedenstående ordlyd for den pågældende dyreart:

Produktresumé

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg og grise slettes, når det er relevant.

For produkter med styrke op til 50 mg gentamicin pr. ml: Til grise må højst gives 1 ml på hvert injektionssted.

For produkter med styrke over 50 mg gentamicin pr. ml: Til grise må højst gives 50 mg gentamicin på hvert injektionssted.

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

4.11 Tilbageholdelsestid

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Kvæg:

Intramuskulær eller intravenøs anvendelse: Kød og indmad: 192 dage.

Grise:

Kød og indmad: 146 dage.

Etikettering:

7. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)
--

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg og grise slettes, når det er relevant.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Kvæg:

IM, IV: Kød og indmad: 192 dage.

Grise:

Kød og indmad: 146 dage.

Indlægsseddel:

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg og grise slettes, når det er relevant.

For produkter med styrke op til 50 mg gentamicin pr. ml: Til grise må højst gives 1 ml på hvert injektionssted.

For produkter med styrke over 50 mg gentamicin pr. ml: Til grise må højst gives 50 mg gentamicin på hvert injektionssted.

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Kvæg:

Intramuskulær eller intravenøs anvendelse: Kød og indmad: 192 dage.

Grise:

Kød og indmad: 146 dage.

G. For produkter, der er opført i bilag I, og for hvilke den anbefalede totaldosis for kvæg er mellem 24 mg gentamicinbase/kg kropsvægt og 50 mg gentamicinbase/kg kropsvægt

Produktresumé

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg slettes, når det er relevant.

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

4.11 Tilbageholdelsestid

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Kvæg:

Intramuskulær eller intravenøs anvendelse: Kød og indmad: 214 dage.

Etikettering:

7. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)
--

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg slettes, når det er relevant.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Kvæg:

IM, IV: Kød og indmad: 214 dage.

Indlægsseddel:

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg slettes, når det er relevant.

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Kvæg:

Intramuskulær eller intravenøs anvendelse: Kød og indmad: 214 dage.

H. For produkter, der er opført i bilag I, og for hvilke lakterende køer allerede er godkendt som måldyreart

Produktresumé

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg slettes, når det er relevant.

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

4.11 Tilbageholdelsestid

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Kvæg:

Intramuskulær eller intravenøs anvendelse:

Kød og indmad: *som anbefalet i de pågældende afsnit af bilag III ovenfor.*

Mælk: 7 dage.

Etikettering:

7. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)
--

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg slettes, når det er relevant.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Kvæg:

IM, IV:

Kød og indmad: *som anbefalet i de pågældende afsnit af bilag III ovenfor.*

Mælk: 7 dage.

Indlægsseddel:

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSEVEJ

Enhver omtale af subkutan anvendelse til kvæg slettes, når det er relevant.

Ved gentagne injektioner bør anvendes forskellige injektionssteder.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

På grund af akkumulering af gentamicin i lever og nyre og på injektionsstedet skal det undgås at gentage behandlingsforløbet i tilbageholdelsestiden.

Kvæg:

Intramuskulær eller intravenøs anvendelse:

Kød og indmad: *som anbefalet i de pågældende afsnit af bilag III ovenfor.*

Mælk: 7 dage.