

Anhang I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsformen, Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Art der Anwendung und Antragsteller/Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart(en)	Art der Anwendung
Österreich	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Kälber, Schweine, Pferde, Fohlen, Hunde, Katzen	Subkutane Anwendung, intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Belgien	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Pferde, Hunde, Katzen	Subkutane Anwendung, intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Belgien	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Schweine	Intramuskuläre Anwendung
Belgien	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder (Kälber)	Intramuskuläre Anwendung

Bulgarien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung, intravenöse Anwendung
Bulgarien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	Gentamicin	40 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung, intravenöse Anwendung
Bulgarien	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hoosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Kälber, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
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	Injektionslösung	Kälber, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung

Kroatien	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	Gentamicin	80 mg/ml	Injektionslösung	Rinder; Pferde, die nicht der Lebensmittelgewi nnung dienen; Schweine; Hunde; Katzen	Intramuskuläre Anwendung (Rinder, Schweine), intravenöse Anwendung (Pferde), subkutane Anwendung (Hunde, Katzen)
Kroatien	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	Gentamicin	80 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Pferde, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung
Zypern	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	Injektionslösung	Kälber und Ferkel bis zu einem Alter von einem Monat	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Zypern	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	Injektionslösung	Rinder, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung, langsame intravenöse Anwendung

Tschechische Republik	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Kälber, Fohlen und Ferkel im Alter von einem Monat	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Tschechische Republik	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	Gentamicin	81 mg/ml	Injektionslösung	Kälber, Schweine, Hunde	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung
Estland	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Pferde	Intramuskuläre Anwendung
Estland	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
Estland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Kälber, Hunde	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung

Estland	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Kälber, Hunde	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung
Frankreich	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	Gentamicin	40000 UI/ml	Injektionslösung	Kälber, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung
Frankreich	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	Gentamicin	40000 UI/ml	Injektionslösung	Kälber	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung
Frankreich	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	Gentamicin	40000 UI/ml	Injektionslösung	Kälber, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung
Frankreich	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	Gentamicin	50000 UI/ml	Injektionslösung	Kälber, Ferkel	Intramuskuläre Anwendung
Deutschland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder; Schweine; Pferde, die nicht zur Schlachtung für den menschlichen Verzehr bestimmt sind; Hunde; Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung

Deutschland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder; Schweine; Pferde, die nicht zur Schlachtung für den menschlichen Verzehr bestimmt sind; Hunde; Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung
Deutschland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder; Schweine; Pferde, die nicht zur Schlachtung für den menschlichen Verzehr bestimmt sind; Hunde; Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung
Deutschland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder; Schweine; Pferde, die nicht zur Schlachtung für den menschlichen Verzehr bestimmt sind; Hunde; Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung

Deutschland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder; Schweine; Pferde, die nicht zur Schlachtung für den menschlichen Verzehr bestimmt sind; Hunde; Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung
Deutschland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	Gentamicin	85 mg/ml	Injektionslösung	Rinder; Schweine; Pferde, die nicht zur Schlachtung für den menschlichen Verzehr bestimmt sind; Hunde; Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung
Deutschland	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung
Deutschland	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Hunde, Katzen, Ziervögel	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung

Griechenland	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Kälber, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung
Griechenland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Kälber, Schweine, Hunde	Intramuskuläre Anwendung
Ungarn	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Hunde	Rinder, Schweine: Intramuskuläre Anwendung Hunde: Intramuskuläre Anwendung oder subkutane Anwendung
Irland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskuläre Anwendung
Italien	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Kälber, Ferkel (im 1. Lebensmonat)	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung, langsame intravenöse Anwendung

Italien	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Kälber, Ferkel (im 1. Lebensmonat)	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Italien	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Kälber, Ferkel, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, intraperitoneale Anwendung
Lettland	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Pferde, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung
Lettland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	Gentamicin	85 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Pferde, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung

Lettland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Pferde, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung
Lettland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-ke1 10%	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Pferde, Hunde	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung
Lettland	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	Trimethopri m Gentamicins ulfat Sulfadimetho xin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Pferde, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung
Lettland	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung, langsame intravenöse Anwendung

Lettland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Hunde	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Lettland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Pferde, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Litauen	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Pferde, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung
Litauen	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Kälber, Schweine, Ferkel, Pferde, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung

Litauen	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin	85 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Kälber, Schweine, Ferkel, Absatzferkel, Pferde, Fohlen, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung
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	Injektionslösung	Rinder, Kälber, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Kälber bis zu 13 Wochen	Intramuskuläre Anwendung
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	Trimethopri m Gentamicin Sulfadimetho xin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Kälber, Schweine, Ferkel	Intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung

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	Injektionslösung	Rinder, Pferde, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Portugal	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung (nur 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	Injektionslösung	Rinder (Kälber), Schweine (Ferkel), Vögel (Hühner, Truthühner), Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Rumänien	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Kälber, Ferkel, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung

Rumänien	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine	Intravenöse Anwendung, intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung
Rumänien	PASTEUR - Filiala Filipești SRL Str. Principala nr. 944 Filipeștii de Pădure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung, subkutane Anwendung
Slowakische Republik	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Kälber und Ferkel im ersten Lebensmonat, nicht zur Schlachtung für den menschlichen Verzehr bestimmte Pferde	Intramuskuläre Anwendung, subkutane Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Slowenien	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	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung

Spanien	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	Gentamicin	40 mg/ml	Injektionslösung	Rinder (Kälber mit einem Gewicht von bis zu 250 kg); Pferde, die nicht der Lebensmittelgewinnung dienen	Intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
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	Injektionslösung	Rinder (Kälber mit einem Gewicht von bis zu 250 kg); Pferde, die nicht der Lebensmittelgewinnung dienen; Hunde; Katzen	Intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Spanien	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	Gentamicin	40 mg/ml	Injektionslösung	Rinder (Kälber mit einem Gewicht von bis zu 250 kg); Pferde, die nicht der Lebensmittelgewinnung dienen; Hunde; Katzen	Intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung

Spanien	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	Gentamicin	40 mg/ml	Injektionslösung	Rinder (Kälber mit einem Gewicht von bis zu 250 kg); Pferde, die nicht der Lebensmittelgewinnung dienen; Hunde; Katzen	Intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Spanien	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	Gentamicin	80 mg/ml	Injektionslösung	Rinder (Kälber mit einem Gewicht von bis zu 250 kg); Pferde, die nicht der Lebensmittelgewinnung dienen; Hunde; Katzen	Intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Spanien	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	Gentamicin	40 mg/ml	Injektionslösung	Rinder (Kälber mit einem Gewicht von bis zu 250 kg); Pferde, die nicht der Lebensmittelgewinnung dienen; Hunde; Katzen	Intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung

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	Injektionslösung	Rinder (Kälber mit einem Gewicht von bis zu 250 kg); Pferde, die nicht der Lebensmittelgewinnung dienen; Hunde	Intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
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	Injektionslösung	Rinder (Kälber mit einem Gewicht von bis zu 250 kg); Schweine (Saugferkel); Pferde, die nicht für den menschlichen Verzehr bestimmt sind; Hunde; Katzen	Intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Spanien	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Kälber (bis zu einem Alter von 13 Wochen)	Intramuskuläre Anwendung
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	Injektionslösung	Kälber (bis zu einem Alter von 13 Wochen)	Intramuskuläre Anwendung

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	Injektionslösung	Ferkel, Hunde, Katzen	Intramuskuläre Anwendung
Spanien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder (Kälber mit einem Gewicht von bis zu 250 kg)	Intramuskuläre Anwendung, langsame intravenöse Anwendung
Niederlande	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionslösung	Kälber bis zu einem Alter von 13 Wochen	Intramuskuläre Anwendung

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Gentamicin enthaltenden Tierarzneimitteln, die als Injektionslösungen zur Verabreichung an Rinder und Schweine erhältlich sind (siehe Anhang I)

1. Einführung

Gentamicin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum, das für die Behandlung einer Vielzahl von bakteriellen Infektionen bestimmt ist. Es wird in der Regel in Form des Sulfatsalzes angewendet. In der Veterinärmedizin wird Gentamicin überwiegend als Injektionslösung für Rinder, Schweine, Pferde, Katzen und Hunde angewendet.

Im Nachgang zu einem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen bei der belgischen Bundesagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (Federal Agency for Medicines and Health Products) gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG in der geänderten Fassung, also infolge eines Antrags auf Zulassung eines Generikums, zeigte sich, dass keine produktspezifischen Daten zu Rückstandsmengen generiert wurden, um die Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Rindern und Schweinen für das in Deutschland zugelassene Referenzprodukt Genta 100 mg/ml zu stützen. Anhand der im CVMP EPMAR für Gentamicin (EMEA/MRL/803/01)¹ verfügbaren Daten war es Belgien nicht möglich, zu bestätigen, dass Wartezeiten von 95 Tagen für Rinder und 60 Tagen für Schweine sicher sind. Des Weiteren lassen die in Belgien für vergleichbare Produkte verfügbaren Daten eindeutig darauf schließen, dass die Rückstandsmengen bei den vorgeschlagenen Wartezeiten über den Rückstandshöchstmenge (maximum residue limits, MRL) liegen können. Daher war Belgien der Ansicht, dass die Verbrauchersicherheit durch die für das Referenzprodukt Genta 100 mg/ml (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen [MAH]: CP-Pharma) festgelegten Wartezeiten und somit auch durch die Wartezeiten für sein Generikum Emdogent 100 (Antragsteller: Emdoka) nicht gewährleistet ist.

Belgien stellte außerdem fest, dass es für Gentamicin enthaltende Tierarzneimittel, die als Injektionslösungen erhältlich sind, in der Europäischen Union für Rinder und Schweine unterschiedliche zugelassene Wartezeiten gibt, die z. B. für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Rindern von 28 bis 210 Tage reichen, für Kuhmilch 2 bis 7 Tage (wobei hier bei einigen Produkten der Hinweis „nicht bei Kühen anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist“, angegeben ist) und für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Schweinen 28 bis 150 Tage.

Daher leitete Belgien am 8. Januar 2016 ein Verfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für Gentamicin enthaltende Tierarzneimittel ein, die als Injektionslösung zur Verabreichung an Rinder und Schweine erhältlich sind. Der Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) wurde gebeten, alle verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen zu prüfen und Wartezeiten für Rinder (Fleisch und Milch) und Schweine zu empfehlen.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Abbau von Rückständen in Fleisch und Schlachtnebenerzeugnissen von Rindern

Im Rahmen aller vorgelegten Studien zum Abbau von Rückständen wurde Gentamicin als wässrige Injektionslösung angewendet und intramuskulär verabreicht.

¹ 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

In Bezug auf das Tierarzneimittel Aagent 50 mg/ml solution for injection (MAH: Fatro) wurde eine GLP-konforme Studie an Kälbern vorgelegt. Das Studiendesign entspricht aktuellen Normen. Die Studie wurde an Kälbern durchgeführt, die weniger als 1 Monat alt waren. Es wurden Gruppen von 5 Tieren mit einer Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht (KG) einmal täglich über einen Zeitraum von 3 Tagen behandelt und an den Tagen 30, 40, 50, 60, 70, 80 und 90 nach der letzten Verabreichung geschlachtet. Nieren, Leber, Fett, Muskeln und die Injektionsstelle (Einstichstelle und umliegender Bereich) wurden mithilfe einer validierten HPLC-MS/MS-Methode analysiert. Die Analyse der Ergebnisse der einzelnen Gewebe lässt auf eine maximale Wartezeit von 103 Tagen schließen, und zwar in Bezug auf den Abbau von Rückständen in der Leber, ermittelt mithilfe der statistischen Methode, die gemäß der Leitlinie „Ansatz zur Harmonisierung von Wartezeiten“ des CVMP (EMA/CVMP/036/95)² festgelegt wurde.

Das Tierarzneimittel Aagent 50 mg/ml solution for injection wurde auch in Studien zum Abbau von Rückständen an ausgewachsenen Rindern geprüft. Die Studie ist GLP-konform und wird vom MAH (Fatro) als vorläufige Studie angesehen. Es wurde keine Kontrollprobe aus dem umliegenden Bereich der Injektion entnommen. Der gemessene Rückstand (Gentamicin) war nicht der etablierte Markerrückstand, und die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) der HPLC-MS/MS-Methode entsprach der MRL für Muskeln und Fett. Es wurden keine Stabilitätsdaten vorgelegt. Die Studie wurde an Gruppen von 4 Tieren durchgeführt, die eine Dosis von 4 mg/kg KG einmal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen erhielten und an den Tagen 21, 35, 49 und 70 nach der letzten Verabreichung geschlachtet wurden. Es wurden Nieren, Leber, Fett, Muskeln und die Injektionsstelle analysiert. An Tag 70, dem letzten Probenahmezeitpunkt, überstieg die Gentamicin-Konzentration immer noch die MRL in allen Leber- und Nierenproben, wobei manche Werte in der Niere mehr als dem Zweifachen und in der Leber mehr als dem Dreifachen der MRL entsprachen. Anhand dieser Daten kann keine zuverlässige Wartezeit festgelegt werden.

Es wurde eine GLP-konforme Studie vorgelegt, die mit Gentamicina 4% solucion inyectabile (anwendbar für Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veterans gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml und Purmicina 40 mg/ml) durchgeführt wurde (MAHs: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven und Cenavisa). Die Studie entspricht aktuellen Normen, wobei kein Fett und keine Muskeln (abgesehen von der Injektionsstelle) untersucht wurden. Angesichts der insgesamt verfügbaren Daten zum Abbau von Gentamicin-Rückständen weiß man jedoch, dass weder Fett noch Muskeln (mit Ausnahme der Injektionsstelle) limitierende Gewebe sind. Die in die Studie einbezogenen Tiere waren wiederkäuende Kälber im Alter von 6-7 Monaten. Es wurden Gruppen von 4 Tieren mit einer Dosis von 4 mg/kg KG alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 3 Tagen behandelt und an den Tagen 80, 100, 130 und 170 nach der letzten Verabreichung geschlachtet. Nieren, Leber und die Injektionsstelle (Einstichstelle und umliegender Bereich) wurden mithilfe einer validierten HPLC-MS/MS-Methode analysiert. Die Analyse der Ergebnisse für die jeweiligen Gewebe lässt auf eine maximale Wartezeit von 192 Tagen schließen, und zwar in Bezug auf den Abbau von Rückständen in der Leber, berechnet mithilfe der statistischen Methode.

Eine weitere Studie an Kälbern wurde in Bezug auf das Tierarzneimittel Vetrigen (MAH: Ceva Sante Animale) vorgelegt, diese ist jedoch nicht GLP-konform. Die Studie wurde an nicht-wiederkäuenden Tieren mit einem Gewicht von ca. 50-60 kg durchgeführt. Es wurden Gruppen von nur 3 Tieren mit einer Dosis von 4 mg/kg KG alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 4,5 Tagen behandelt (9 Injektionen) und an den Tagen 15 und 60 nach der letzten Verabreichung geschlachtet. Nieren, Leber, Fett, Muskeln und die Injektionsstelle (ohne Kontrollprobe aus dem umliegenden Bereich der Injektion) wurden mittels einer mikrobiologischen Methode untersucht, für die keine angemessenen

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

Validierungsdaten verfügbar sind. Zum letzten Schlachtungszeitpunkt, also an Tag 60, lagen die Rückstandsmengen in Leber und Nieren unter der MRL, allerdings kann im Hinblick auf Fett, Muskeln und insbesondere die Injektionsstelle keine fundierte Schlussfolgerung gezogen werden, da hier die Sensitivitätsgrenze dem Zweifachen der MRL entsprach. Insgesamt lässt diese Studie keine Rückschlüsse auf eine etwaige Wartezeit zu.

Es wurde eine GLP-konforme Studie vorgelegt, die mit Genta-ject 10% (MAH: Dopharma) durchgeführt wurde. Die Studie entspricht den aktuellen Normen, obwohl eine mikrobiologische Analysemethode angewendet wurde und keine Kontrollprobe aus dem umliegenden Bereich der Injektion entnommen wurde (allerdings wurden pro Tier zwei Injektionsstellen analysiert, eine auf jeder Seite). Der mikrobiologische Assay war angemessen validiert. Die in die Studie einbezogenen Tiere waren nicht-wiederkäuende Kälber im Alter von ca. 3 Monaten, die laut Angaben während der Studie mit Festfutter gefüttert wurden. Es wurden Gruppen von 4 Tieren mit einer Dosis von 2 mg/kg KG alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 3 Tagen behandelt und an den Tagen 76, 90, 104 und 126 nach der letzten Verabreichung geschlachtet. Es wurden Nieren, Leber, Muskeln, Fett und die Injektionsstelle analysiert. Die statistische Methode konnte nicht angewendet werden, da für sämtliche essbaren Gewebe eine unzureichende Anzahl an Datenpunkten verfügbar war. Die alternative Methode, angewandt auf Daten zu Nieren, und mit einer Sicherheitsspanne von 10 %, lässt auf eine Wartezeit von 139 Tagen schließen.

Die Tierarzneimittel Forticine Solution 1% und 4% (MAH: Vetoquinol) wurden in einer Hauptstudie mit den Schwerpunkten Nieren, Leber und Muskeln und unter Verwendung der 1%-Lösung sowie mittels einer konfirmatorischen Studie unter Verwendung der 4%-Lösung untersucht; bei der letztgenannten Studie wurde zunächst die plasmabezogene Bioäquivalenz mit der 1%-Stärke nachgewiesen und lediglich die Injektionsstelle analysiert. In beide Studien wurden maximal 1,5 Monate alte, vermutlich nicht-wiederkäuende Kälber einbezogen. Die Studien waren entweder nicht GLP-konform oder ihr Status ist unbekannt.

In der Hauptstudie wurden einmal 4 mg/kg KG gefolgt von drei Injektionen mit 2 mg/kg KG alle 12 Stunden verabreicht. Für die Analyse wurde Flüssig-flüssig-Chromatographie mit fluorometrischem Nachweis eingesetzt, allerdings lagen keine Daten zum Nachweis der Validität der Methode vor; nur 3 der 4 empfohlenen Markerrückstands-Komponenten für Gentamicin wurden überwacht. Pro Schlachtzeitpunkt waren jeweils nur zwei Tiere involviert (14 Stunden, 7 Tage, 14 Tage, 28 Tage). Da die LLOQ nicht bekannt ist und möglicherweise höher liegt als die jeweiligen MRL, kann hinsichtlich der Rückstände in Muskeln und Leber keine Schlussfolgerung gezogen werden. In Nieren lagen zum letzten Zeitpunkt, d. h. 28 Tage nach der letzten Verabreichung, alle Rückstandskonzentrationen unter dem aktuellen MRL-Wert, obwohl Sie relativ nah an der MRL angesiedelt waren (680 und 700 µg/kg). Insgesamt lässt diese Studie keine Rückschlüsse auf eine etwaige Wartezeit zu.

In der konfirmatorischen Studie zur Untersuchung der Injektionsstelle wurde keine Kontrollprobe aus dem umliegenden Bereich der Injektion entnommen, jedoch wurden bei insgesamt 6 Tieren pro Tier 3 Injektionsstellen verwendet. Die verabreichte Dosis betrug 3 mg/kg KG alle 8 Stunden über einen Zeitraum von 3 Tagen. Die Analysemethode war ein bakteriologischer Assay, für den keine angemessenen Validierungsdaten vorlagen, mit einer LLOQ von 100 µg/kg, also dem Doppelten der aktuell gültigen MRL (50 µg/kg für Muskeln). Daher kann die Studie nicht zum Nachweis einer sicheren Wartezeit herangezogen werden, obwohl keine Rückstände oberhalb der Sensitivitätsgrenze von 100 µg/kg nachgewiesen wurden.

Eine weitere GLP-konforme Studie, die sich sowohl mit Rindern als auch mit Schweinen befasste, wurde mit Gentamicin 40 mg/ml solution for injection (MAH: Vetprom) durchgeführt, wobei als Analysemethode ein Enzym-Linked-Immunoassay verwendet wurde. Die Studie wurde nicht als vollständiger Bericht, sondern als Zusammenfassung vorgelegt. Es liegen keine vollständigen

Validierungsdaten vor. Der Abbau von Rückständen wurde nur in Nieren- und Lebergewebe untersucht; auffallenderweise wurde die Injektionsstelle nicht analysiert. Pro Schlachtzeitpunkt wurden nur zwei Tiere in die Studie einbezogen. Die Studie wurde an wiederkäuenden Rindern (350-380 kg) durchgeführt. Die verabreichte Dosis betrug 4 mg/kg KG in 12-Stunden-Abständen am ersten Tag und anschließend in 24-Stunden-Abständen bis einschließlich Tag 5. Gruppen von Rindern wurden an den Tagen 60, 70, 80 und 90 nach der letzten Verabreichung geschlachtet. Die Rückstände in Nieren und Leber lagen an Tag 80 unterhalb der MRL. Angesichts der Mängel der Studie kann aus dieser Studie jedoch keine zuverlässige Wartezeit abgeleitet werden.

In den von der belgischen zuständigen nationalen Behörde durchgeführten Beurteilungsberichten zu Verlängerungen wurde eine Studie identifiziert, die die Wartezeit für Genta-ke1 5% bei Kälbern (MAH: Kela) stützt. Es sind kein umfassender Studienbericht und kein Validierungsbericht für die Analyseverfahren verfügbar. Der GLP-Status der Studie ist nicht bekannt. In die Studie wurden nicht-wiederkäuende Kälber im Alter von 8-11 Wochen einbezogen, die über 3 aufeinanderfolgende Tage zweimal täglich 3 mg Gentamicin pro kg KG erhielten. Die Tiere wurden an den Tagen 4, 11, 20 und 89 nach der letzten Verabreichung in Gruppen von 4 bis 5 Tieren geschlachtet. Nieren, Leber, Fett, Muskeln und die Injektionsstelle (ohne Kontrollprobe aus dem umliegenden Bereich der Injektion) wurden hinsichtlich des Abbaus von Rückständen untersucht; dabei wurde eine LC-MS/MS-Methode angewendet. Zum letzten Zeitpunkt, d. h. an Tag 89, waren immer noch Rückstände oberhalb der MRL in der Leber nachweisbar (2 von 5 Proben). Die Anwendung der statistischen Methode für die Auswertung der Leberdaten wird nicht als angemessen betrachtet, da die Homoskedastizitätsannahme nicht erfüllt ist. Bei den anderen Geweben waren alternative Methoden anwendbar. Angesichts der in Lebergewebe an Tag 89 nachgewiesenen Rückstände oberhalb der MRL und da kein umfassender Studienbericht und kein Validierungsbericht für die Analyseverfahren verfügbar sind, kann aus der Studie keine Wartezeit abgeleitet werden.

Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Rindern

Für die Zieltierart „Rinder“ ermöglichen insgesamt drei Studien die Ableitung von Wartezeiten von 103 Tagen für Aagent 50 mg/ml (MAH: Fatro), 192 Tagen für Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli injectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veterans gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml und Purmicina 40 mg/ml (MAHs: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven und Cenavisa), und 139 Tagen für Genta-ject 10% (MAH: Dopharma).

Eine Zusammenfassung der Daten zu Rückständen zur Berechnung einer allgemeinen Wartezeit für alle Produkte ist nicht angemessen, da in den Studien unterschiedliche Dosierungsschemata angewendet wurden.

Es wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass die Wartezeiten von 103, 192 und 139 Tagen für die vorstehend genannten, in den entsprechenden Studien angewendeten spezifischen Tierarzneimittel zu verwenden sind, soweit das empfohlene Dosierungsschema mit dem in der entsprechenden Studie angewendeten Dosierungsschema identisch ist oder hinsichtlich der Gesamtexposition eine geringere oder gleichwertige Dosierung zur Folge hat.

Für jene im vorstehenden Absatz genannten Tierarzneimittel, deren empfohlene Höchstdosen die in den entsprechenden Studien zur Ermittlung der Rückstände verwendeten empfohlenen Höchstdosen überschreiten, ist die direkt aus den Daten zu den Rückständen abgeleitete Wartezeit für den schlimmsten anzunehmenden Fall, d. h. 192 Tage, anzuwenden, vorausgesetzt, die Gesamtdosis gemäß den Empfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels überschreitet nicht die in der Studie verabreichte Gesamtdosis, die zu dieser Wartezeit geführt hat (d. h. 24 mg Gentamicin-Base pro kg KG).

Für Tierarzneimittel, bei denen die Studie zum Abbau von Rückständen das empfohlene Dosierungsschema nicht abdeckt, oder bei Tierarzneimitteln, für die keine Daten vorgelegt wurden, ist

die Wartezeit für den schlimmsten anzunehmenden Fall, die sich direkt aus den Daten zum Abbau von Rückständen errechnet, d. h. 192 Tage, anzuwenden. Dies bezieht sich auf ein Dosierungsschema von 4 mg/kg KG alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 3 Tagen sowie auf ein Injektionsvolumen von 20 ml bei einer Konzentration von 40 mg/ml. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Wartezeit ausreicht, um Unterschieden bei der Produktzusammensetzung, die Auswirkungen auf das Muster für den Abbau von Rückständen haben könnten, Rechnung zu tragen. Angesichts der verfügbaren Produktzusammensetzungen und des sehr langen Zeitraums, über den der Abbau stattfindet, sowie aufgrund der Tatsache, dass alle von dieser Befassung betroffenen Tierarzneimittel wässrige Lösungen sind, werden derartige Auswirkungen eher gering ausfallen. Die Wartezeit von 192 Tagen kann nicht auf Tierarzneimittel angewendet werden, deren empfohlene Gesamtdosis die in den Studien zur Ermittlung von Rückständen angewendete Dosis (24 mg Gentamicin-Base pro kg KG) überschreitet.

Für Tierarzneimittel, deren Gesamtdosis jene Dosis überschreitet, für die zuverlässige Daten zu Rückständen verfügbar sind (d. h. für Tierarzneimittel, die in Gesamtdosen von mehr als 24 mg Gentamicin-Base pro kg KG bei Rindern verabreicht werden), hat sich der CVMP bereit erklärt, die Wartezeiten basierend auf den pharmakokinetischen Grundsätzen zu extrapolieren. Dies ist keine standardmäßige Vorgehensweise und nicht in den CVMP-Leitlinien enthalten. Allerdings wurde im Rahmen dieses Befassungsverfahrens, bei dem Tierarzneimittel bereits zugelassen sind und nur in begrenztem Umfang Daten zum Abbau von Rückständen verfügbar sind, dieser pragmatische Ansatz als akzeptable Möglichkeit zur Aufrechterhaltung der Verfügbarkeit von Tierarzneimitteln bei gleichzeitiger Sicherstellung der Verbrauchersicherheit erachtet. Der pharmakokinetische Ansatz zieht die beobachtete terminale Abbau-Halbwertszeit in Geweben, die auf Grundlage von Daten ermittelte Wartezeit und die zu verabreichende Dosis heran, um eine Ableitung von Wartezeiten zu ermöglichen; dabei wird die folgende Formel eingesetzt:

$$WZ_{neu} = WZ_{alt} + \{ \log_2(D_{neu}/D_{alt}) \times T_{1/2}(\text{abschließende Phase}) \} \text{ aufgerundet}$$

Dabei gilt Folgendes: WZ_{neu} ist die Wartezeit für das Tierarzneimittel, für das eine Wartezeit abzuleiten ist; WZ_{alt} ist die Wartezeit für das Tierarzneimittel, aus dem eine Extrapolation vorgeschlagen wurde; D_{neu} ist die Dosis des Tierarzneimittels, für das eine Wartezeit abzuleiten ist; D_{alt} ist die Dosis des Tierarzneimittels, aus dem eine Extrapolation vorgeschlagen wurde; $T_{1/2}(\text{abschließende Phase})$ ist die terminale Halbwertszeit.

Diese Berechnung ist anwendbar unter der Voraussetzung, dass die Abbaukinetik linear verläuft und dass die Gewebeverteilung abgeschlossen ist, sobald ein Abbau der Rückstände auf Werte unterhalb der MRLs stattgefunden hat. Die berechnete mittlere Halbwertszeit beträgt 20,41 Tage. Die Methode führt zu einer empfohlenen extrapolierten Wartezeit von 214 Tagen, basierend auf der empfohlenen maximalen Gesamtdosis für die meisten betroffenen Tierarzneimittel, d. h. 50 mg Gentamicin-Base pro kg KG. Nur für ein Tierarzneimittel (Gentamicin Bremer Pharma, zugelassen in Lettland, MAH: Bremer Pharma) wird eine höhere Gesamtdosis empfohlen, nämlich 80 mg Gentamicin-Base pro kg KG. In diesem Fall wird eine extrapolierte Wartezeit von 228 Tagen empfohlen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Extrapolationsmethode ein pragmatischer Ansatz ist, mit dem die Produktverfügbarkeit erhalten und gleichzeitig die Verbrauchersicherheit gewährleistet werden soll. Es wird anerkannt, dass in den Daten gewisse Unsicherheiten hinsichtlich der terminalen Halbwertszeit und der Dosislinearität der Abbaukinetik vorliegen; bei beiden Faktoren handelt es sich um Bedingungen, die für eine korrekte Anwendung der Extrapolation erfüllt sein müssen. Es soll jenen von diesem Verfahren betroffenen Tierarzneimitteln Rechnung getragen werden, deren empfohlene maximale Dosis hoch ist und für die auf eine herkömmliche Weise, also basierend auf Daten zu Rückständen, keine Wartezeit festgelegt werden kann. Bei Tierarzneimitteln, deren empfohlene Höchstdosis unterhalb der in den Studien zur Ermittlung der Rückstände im schlimmsten

anzunehmenden Fall herangezogenen Dosis (24 mg Gentamicin-Base pro kg KG) liegt, wird dieser Extrapolationsansatz nicht als angemessen betrachtet, da durch die Verwendung der längsten berechneten Wartezeit eine allgemeine Sicherheitsspanne entsteht, mit der der Mangel an spezifischen und angemessenen Daten ausgeglichen wird.

Einige der betroffenen Tierarzneimittel können bei älteren Tieren als jenen, die in die Studien einbezogen wurden, angewendet werden, was zu höheren Gesamt-Injektionsvolumina führt; dies wiederum kann aufgrund des reduzierten Oberfläche-Volumen-Verhältnisses des Bolus der Injektionsstelle einen langsameren Abbau zur Folge haben. Daher können die Wartezeiten nicht auf Injektionsvolumina extrapoliert werden, die größer sind als jene, die in den Studien angewendet wurden. Bei einer zusammenfassenden Betrachtung aller Daten wird jedoch, zumindest bei einem Injektionsvolumen von bis zu 20 ml bei Kälbern, ersichtlich, dass die Injektionsstelle nicht das limitierende Gewebe ist und dass man daher argumentieren könnte, dass das Risiko für den Verbraucher in Bezug auf höhere Injektionsvolumina gering bleiben würde.

Die Wartezeit von 192 Tagen wurde für wiederkäuende Tiere festgelegt; der Ausschuss ist jedoch der Auffassung, dass sie auch für nicht-wiederkäuende Kälber anwendbar ist. In der Tat sind die betroffenen Tierarzneimittel für die parenterale Injektion vorgesehen, weshalb sich die Auswirkungen der Verdauungsphysiologie wahrscheinlich in Grenzen halten. Des Weiteren zeigt der Vergleich der Studien mit Aagent 50 mg/ml solution for injection (MAH: Fatro) und Genta-ject 10% (MAH: Dopharma), dass der Abbau von Rückständen bei sehr jungen Tieren nicht langsamer vonstattengeht, da die Wartezeit bei Kälbern, die jünger als einen Monat sind und einen Milchaustauscher und eine feste Nahrungsergänzung erhalten, geringer ist (103 Tage) als bei älteren Kälbern, die feste Nahrung erhalten. Dies wurde in gewissem Umfang durch den im Zusammenhang mit Forticine Solution 1% (MAH: Vetoquinol) beobachteten schnellen Abbau bestätigt; diese Beobachtung erfolgte im Rahmen einer Studie, die ebenfalls an mit Milchaustauscher gefütterten jungen Kälbern durchgeführt wurde. Darüber hinaus ist der Zeitraum für den Abbau von Rückständen bei Gentamicin lang und deckt in den meisten Fällen eine Zeitspanne ab, innerhalb derer die Tiere zumindest teilweise wiederkäuen.

Abbau von Rückständen in Fleisch und Schlachtnebenerzeugnissen von Schweinen

Im Rahmen aller vorgelegten Studien zum Abbau von Rückständen wurde Gentamicin als wässrige Injektionslösung angewendet und intramuskulär verabreicht.

In Bezug auf das Tierarzneimittel Aagent 50 mg/ml solution for injection (MAH: Fatro) liegt eine Studie vor. Diese an Ferkeln durchgeführte Studie ist GLP-konform; das Studiendesign entspricht den aktuellen Normen. Die Studie wurde an Ferkeln durchgeführt, die jünger als 1 Monat waren. Es wurden Gruppen von 5 Tieren mit einer Dosis von 4 mg/kg KG einmal täglich über einen Zeitraum von 3 Tagen behandelt und an den Tagen 30, 40, 50 und 60 nach der letzten Verabreichung geschlachtet. Nieren, Leber, die Kombination Haut und Fett, Muskeln und die Injektionsstelle (Einstichstelle und umliegender Bereich) wurden mithilfe einer validierten HPLC-MS/MS-Methode analysiert. Die Analyse der Ergebnisse für die jeweiligen Gewebe lässt auf eine maximale Wartezeit von 66 Tagen schließen, und zwar in Bezug auf den Abbau von Rückständen in der Kombination von Haut und Fett sowieso an der Injektionsstelle, ermittelt durch eine alternative Berechnungsmethode.

Das Tierarzneimittel Aagent 50 mg/ml solution for injection wurde auch in Studien zum Abbau an ausgewachsenen Schweinen geprüft. Diese Studie ist GLP-konform und wird vom MAH (Fatro) als vorläufige Studie betrachtet. Es wurde keine Kontrollprobe aus dem umliegenden Bereich der Injektion analysiert. Es wurde keine kombinierte Probe aus Haut und Fett analysiert, da nur aus Fettgewebe Proben entnommen worden waren. Der gemessene Rückstand, Gentamicin, war nicht der Markerrückstand, und die untere LLOQ der HPLC-MS/MS-Methode entsprach der MRL für Muskeln und Fett. Es wurden keine Stabilitätsdaten vorgelegt. Gruppen von 4 ausgewachsenen Schweinen, die eine Dosis von 4 mg/kg KG einmal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen erhielten, wurden an den

Tagen 7, 21, 35 und 49 nach der letzten Verabreichung geschlachtet, und es wurden Nieren, Leber, Fett, Muskeln und die Injektionsstelle analysiert. An Tag 49, dem letzten Probenahme-Zeitpunkt, lagen bei allen Proben die Konzentrationen in Nieren und Leber über den MRLs, wobei manche Werte in Nierengewebe mehr als dem Zweifachen der MRL und in Lebergewebe mehr als dem Dreifachen der MRL entsprachen. Darüber hinaus lag bei der Injektionsstelle eine Konzentration an Tag 49 immer noch leicht über der MRL. Anhand dieser Daten kann daher keine zuverlässige Wartezeit festgelegt werden.

Eine weitere Studie an Schweinen liegt in Bezug auf das Tierarzneimittel Vetrigen (MAH: Ceva Sante Animale) vor. Die Studie ist nicht GLP-konform. Die Studie umfasst Tiere mit einem Gewicht von 23 bis 27 kg. Es wurden Gruppen von nur 3 Tieren mit einer Dosis von 4 mg/kg KG alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 4,5 Tagen behandelt (9 Injektionen) und an den Tagen 15 und 60 nach der letzten Verabreichung geschlachtet. Nieren, Leber, Fett, Muskeln und die Injektionsstelle (ohne Kontrollprobe aus dem umliegenden Bereich der Injektion) wurden mittels einer mikrobiologischen Methode untersucht, für die keine angemessenen Validierungsdaten verfügbar sind. Zum letzten Schlachtungszeitpunkt, also an Tag 60, lagen die Rückstandsmengen in Leber und Nieren unter der MRL, allerdings kann im Hinblick auf Fett, Muskeln und insbesondere die Injektionsstelle keine fundierte Schlussfolgerung gezogen werden, da hier die Sensitivitätsgrenze dem Zweifachen der MRL entsprach. Diese Studie lässt keine Rückschlüsse auf eine zuverlässige Wartezeit zu.

Die mit Gentavall 5 mg/ml (MAH: Mevet) durchgeführte Studie war nicht eindeutig GLP-konform (in der Studie wurde bei neugeborenen Ferkeln [3-5 Tage alt] eine überraschend geringe Dosis von 5 mg pro Tier angewendet, die einmal verabreicht wurde). Mit Ausnahme des Vorstehenden kann die Studie als konform mit den aktuellen Normen betrachtet werden, obwohl keine Muskelgewebe (abgesehen von der Injektionsstelle) und keine Fettgewebe analysiert wurden; dies ist akzeptabel, da diese Gewebe im Hinblick auf den Abbau von Gentamicin-Rückständen als nicht limitierend gelten. Es wurde eine validierte HPLC-MS/MS-Analysemethode eingesetzt. Gruppen von 4 Tieren wurden an den Tagen 40, 45 und 50 nach der letzten Verabreichung geschlachtet. Es wurden Nieren, Leber und die Injektionsstelle analysiert. Aufgrund der Größe der Tiere konnte keine Kontrollprobe aus dem umliegenden Bereich der Injektion entnommen werden. Wie angesichts der verabreichten Dosis zu erwarten war, scheint der Abbau in allen Geweben schnell vonstatten zu gehen, und die Konzentrationen lagen zum frühesten Zeitpunkt, also nach 40 Tagen, bereits unterhalb der MRL. Die aus diesen Daten abgeleitete Wartezeit, basierend auf der alternativen Methode mit einer Sicherheitsspanne von 10 %, sowie in Bezug auf eine Einzeldosis von 5 mg/Tier, beträgt für Ferkel 44 Tage.

Eine GLP-konforme Studie, die sich sowohl mit Rindern als auch mit Schweinen befasste, wurde mit Gentamicin 40 mg/ml solution for injection (MAH: Vetprom) durchgeführt, wobei als Analysemethode ein Enzym-Linked-Immunoassay verwendet wurde. Die Studie wurde nicht als vollständiger Bericht, sondern als Zusammenfassung vorgelegt. Es liegen keine vollständigen Validierungsdaten vor. Der Abbau von Rückständen wurde nur in Nieren- und Lebergewebe untersucht; auffallenderweise wurde die Injektionsstelle nicht analysiert. Pro Schlachtzeitpunkt wurden nur zwei Tiere in die Studie einbezogen. Die Studie wurde an wiederkäuenden Rindern (350-380 kg) und Schweinen mit einem Gewicht von 35-40 kg durchgeführt. Die verabreichte Dosis betrug 4 mg/kg KG in 12-Stunden-Abständen am ersten Tag und anschließend in 24-Stunden-Abständen bis einschließlich Tag 5. Gruppen von Schweinen wurden an den Tagen 14, 28, 35 und 40 nach der letzten Verabreichung geschlachtet. Sowohl in Nieren- als auch in Lebergewebe liegen die Rückstände an Tag 28 unter der MRL. Angesichts der Mängel der Studie konnte aus dieser Studie jedoch keine zuverlässige Wartezeit abgeleitet werden.

In den von der belgischen zuständigen nationalen Behörde durchgeführten Beurteilungsberichten zu Verlängerungen wurden zwei Studien identifiziert, die die Wartezeit für Genta-kef 5% (MAH: Kela) bzw.

für Gentaveto-5 bei Kälbern (MAH: VMD) stützen. Für die Studie mit Genta-ke 5% ist kein umfassender Bericht verfügbar; die Studie mit Gentaveto-5 wurde hingegen in Form eines umfassenden Berichts vorgelegt.

In der Studie zu Genta-ke 5% (MAH: Kela) an Ferkeln wurde eine Dosis von 3 mg/kg KG zweimal täglich verabreicht; die Behandlungsdauer konnte nicht ermittelt werden. Gruppen von 4 bis 5 Tieren wurden an den Tagen 3, 10, 17, 27, 67 und 89 nach der letzten Verabreichung geschlachtet. Es wurden Nieren, Leber, Fett, Muskeln und die Injektionsstelle (ohne Probe aus dem umliegenden Bereich) mithilfe einer validierten LC-MS/MS-Methode untersucht; die Ergebnisse zu Fett sind jedoch nicht verfügbar. Aus der Studie lässt sich keine Wartezeit ableiten, da zum spätesten Zeitpunkt, also 89 Tage nach der letzten Verabreichung, in allen Geweben, für die angemessene Daten verfügbar waren, Rückstände oberhalb der MRL nachgewiesen wurden.

Die Studie zu Gentaveto-5 (MAH: VMD) wurden an Schweinen mit einem Gewicht von 3,75 kg bis 8 kg und mit einer Dosierung von 5 mg/kg KG alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen durchgeführt. Gruppen von 5 Tieren wurden an den Tagen 14, 42, 70 und 112 nach der letzten Verabreichung geschlachtet. Es wurden Nieren, Leber, die Kombination Haut und Fett sowie die Injektionsstellen mithilfe einer validierten LC-MS/MS-Methode hinsichtlich des Abbaus von Rückständen untersucht. Für die Injektionsstelle wurde keine Kontrollprobe aus dem umliegenden Bereich entnommen, allerdings wurden pro Tier 2 Injektionsstellen analysiert, und diese Stellen wurden als ausreichend nah beieinander liegend betrachtet. An Tag 112 nach der letzten Injektion, also zum spätesten Zeitpunkt, lagen alle Konzentrationen unter der MRL. Die zugelassene Wartezeit von 146 Tagen wurde mithilfe der alternativen Methode mit einer Sicherheitsspanne von 30 % abgeleitet und kann als sicher für den Verbraucher betrachtet werden.

Wartezeiten für Schweine

Für die Zieltierart „Schweine“ wurden drei Studien identifiziert, aus denen sich eine zuverlässige Wartezeit ableiten ließ. Dabei handelt es sich um die Studien, die mit den Tierarzneimitteln Gentavall 5 mg/ml (MAH: Mevet), Aagent 50 mg/ml solution for injection (MAH: Fatro) und Gentaveto-5 (MAH: VMD) durchgeführt wurden. Die Wartezeiten betragen 44, 66 bzw. 146 Tage. Sie beziehen sich nicht auf dieselbe angewendete Dosierung.

Es gilt zu beachten, dass die Wartezeit von 44 Tagen bei Ferkeln, die auf der Studie mit Gentavall 5 mg/ml (MAH: Mevet) basiert, mit ganz speziellen Anwendungsbedingungen einhergeht (eine 5-mg-Einzelinjektion bei neugeborenen Tieren).

Es wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass die Wartezeiten von 44, 66 und 146 Tagen für die vorstehend genannten, in den entsprechenden Studien angewendeten Tierarzneimittel zu verwenden sind, soweit das empfohlene Dosierungsschema mit dem in der entsprechenden Studie angewendeten Dosierungsschema identisch ist oder hinsichtlich der Gesamtexposition eine geringere oder gleichwertige Dosierung zur Folge hat.

Für jene im vorstehenden Absatz genannte Tierarzneimittel, deren empfohlene Höchstdosen die in den Studien zur Ermittlung der Rückstände verwendeten empfohlenen Höchstdosen überschreiten, ist die direkt aus den Daten zu den Rückständen abgeleitete Wartezeit für den schlimmsten anzunehmenden Fall, d. h. 146 Tage, anzuwenden, vorausgesetzt, die Gesamtdosis gemäß den Empfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels überschreitet nicht die in der Studie verabreichte Gesamtdosis, die zu dieser Wartezeit geführt hat (d. h. 50 mg Gentamicin-Base pro kg KG).

Die Wartezeit von 146 Tagen ist auch auf andere Produkte anwendbar, vorausgesetzt, die Gesamtdosis gemäß den Empfehlungen überschreitet nicht die in der entsprechenden Studie verabreichte Gesamtdosis (50 mg Gentamicin-Base pro kg KG). Es wird berücksichtigt, dass die in der

entsprechenden Studie angewendete Dosis (50 mg Gentamicin-Base pro kg KG) anscheinend alle aktuell empfohlenen Dosierungsschemata abdeckt. Es kann geschlussfolgert werden, dass diese Wartezeit für den schlimmsten anzunehmenden Fall die möglichen Wirkungen, die sich aus unterschiedlichen Produktzusammensetzungen ergeben können, angemessen Rechnung trägt. In Anbetracht der verfügbaren Produktzusammensetzungen scheint es tatsächlich so, dass die Tierarzneimittel sehr ähnliche Zusammensetzungen aufweisen, einschließlich gemeinsamer Konservierungsmittel und Puffersysteme, die wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die Resorptionsrate haben und in sehr geringen relativen Mengen vorhanden sind. Darüber hinaus ist der Zeitraum, über den der Abbau stattfindet, sehr lang, und alle von dieser Befassung betroffenen Tierarzneimittel sind wässrige Lösungen.

Bei Schweinen beziehen sich alle festgelegten Wartezeiten auf ein maximales Injektionsvolumen von 1 ml bei einer Konzentration von 50 mg/ml und können weder auf größere Volumina noch auf höhere Dosen pro Injektionsstelle direkt extrapoliert werden. Daher sollte das Injektionsvolumen auf maximal 1 ml pro Injektionsstelle bzw. auf 50 mg Gentamicin pro Injektionsstelle bei Tierarzneimitteln begrenzt werden, deren Stärke 50 mg Gentamicin pro ml überschreitet.

Daten zum Abbau von Rückständen in Kuhmilch

Das einzige Tierarzneimittel, zu dem Daten zum Abbau von Rückständen in Kuhmilch vorliegen, ist Aagent 50 mg/ml solution for injection (MAH: Fatro), obwohl das Tierarzneimittel nicht zur Anwendung bei laktierenden Kühen zugelassen ist. Die Studie wird vom MAH als Pilotstudie betrachtet und wurde nur an 8 Tieren durchgeführt. Der gemessene Rückstand (Gentamicin) entspricht nicht dem festgelegten Markerrückstand, und die verfügbaren Daten reichen nicht aus, um die Gültigkeit der HPLC-MS/MS-Analysemethode zu überprüfen. Die verabreichte Dosis betrug 4 mg/kg KG einmal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen. Die Rückstandskonzentrationen in der Milch wurden 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 und 96 Stunden nach der letzten Verabreichung ermittelt. Die geringe Anzahl an Tieren und Datenpunkten ließ keine Analyse der Ergebnisse mithilfe der statistischen Methoden TTSC (Zeit bis zur sicheren Konzentration, time to safe concentration) oder SCLR (sichere Konzentrationen, basierend auf linearer Regression; diese Methode ermöglicht außerdem Messungen unterhalb der Quantifizierungsgrenze) gemäß der „Leitlinie zur Bestimmung der Wartezeiten für Milch“ des CVMP (EMA/CVMP/473/98)³ zu. Die Methode SCPM (sichere Konzentrationen, basierend auf nach Zeitpunkten unterteilten Daten; diese Methode ermöglicht die Ermittlung von Daten unterhalb der Quantifizierungsgrenze) führte zu einer berechneten Wartezeit von 72 Stunden; dies entspricht den ersten Zeitpunkten, an denen alle Konzentrationen unterhalb der MRL liegen, obwohl bei 7 von 8 Tieren bereits 48 Stunden nach der letzten Verabreichung die Rückstände unterhalb der MRL lagen. Insgesamt wurden die Daten aus dieser Studie nicht als ausreichend für die Ableitung einer Wartezeit für Milch erachtet.

In der im CVMP EPMAR für Gentamicin (EMA/CVMP/619817/2015)⁴ beschriebenen Studie zu Rückständen in Milch wurden fünf laktierende Kühe über einen Zeitraum von 3 Tagen mit wiederholten i.m. Dosen von 4 mg Gentamicin pro kg KG pro Tag behandelt. Die Milchproben wurden bis zu einem Zeitpunkt von 90 Tagen nach der letzten Verabreichung genommen. Gentamicin-Rückstände in essbaren Geweben und Milch wurden mittels eines mikrobiologischen Assays mit einer Quantifizierungsgrenze von 50 µg/kg (1/2 MRL) bestimmt. In keiner der genommenen Milchproben konnten Rückstände von antimikrobiellen Wirkstoffen nachgewiesen werden; dies lässt auf einen im Allgemeinen sehr schnellen Abbau schließen.

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

Bei Anwendung eines pragmatischen Ansatzes, mit dem die Arzneimittelverfügbarkeit für laktierende Kühe sichergestellt und gleichzeitig die Verbrauchersicherheit gewährleistet werden soll, wird es als angemessen erachtet, die maximale aktuell zugelassene Wartezeit für Milch, d. h. 7 Tage, auf alle Tierarzneimittel anzuwenden, deren Zieltierart laktierende Kühe sind. Diese Wartezeit enthält in Bezug auf die verfügbaren Daten eine breite Sicherheitsspanne.

Allgemeine Überlegungen

Auf der Grundlage der dem CVMP vorgelegten Informationen scheinen mehrere Tierarzneimittel zu existieren, für die in der Produktinformation unklare Dosierungsanweisungen angegeben sind. Es liegt in der Verantwortung der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde, die Empfehlungen dieses Gutachtens basierend auf der empfohlenen Höchstdosis gemäß der zugelassenen Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels anzuwenden und Maßnahmen zu ergreifen, wenn die Empfehlungen in der Produktinformation nicht ordnungsgemäß interpretiert werden können.

Man ist zu dem Schluss gelangt, dass der intravenöse Verabreichungsweg wahrscheinlich nicht zu höheren Rückstandsmengen führt als der intramuskuläre Verabreichungsweg, weshalb die auf Grundlage der subkutanen Verabreichung abgeleiteten Wartezeiten auch für die intravenöse Verabreichung empfohlen werden können. Die subkutane Verabreichung sollte jedoch nicht weiter für Rinder und Schweine empfohlen werden, da die Abbaukinetik von der Injektionsstelle nach wie vor unbekannt ist und limitierend sein könnte.

Dieselbe Begründung, die auch als Grundlage für die Wartezeiten für Tierarzneimittel herangezogen wird, die als einzigen Wirkstoff Gentamicin enthalten, kann auch für Gentamicin in Kombination mit Trimethoprim und Sulfadimethoxin angewendet werden. In der Tat besteht angesichts der besonders langen Beständigkeit von Gentamicin in Geweben, die auf die anderen Stoffe in Kombinationsarzneimitteln nicht zutrifft, und angesichts der allgemein zugelassenen Wartezeiten für Produkte, die Trimethoprim und Sulfonamide enthalten, kein Grund, von langfristigen Wirkungen auf Rückstände aufgrund von Wechselwirkungen auszugehen.

Und schließlich ist es sehr wahrscheinlich, dass eine wiederholte Behandlung innerhalb eines bestimmten Zeitraums zu einer Anreicherung von Gentamicin-Rückständen in Leber, Nieren und möglicherweise auch an Injektionsstellen von behandelten Tieren führt, weshalb in der Produktinformation unmissverständlich anzugeben ist, dass wiederholte Behandlungen während der Wartezeit vermieden werden müssen.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Qualität, Sicherheit der Zieltiere und Anwender sowie Umweltrisiken und Wirksamkeit wurden in diesem Befassungsverfahren nicht bewertet.

Die Wartezeiten für Rinder (Fleisch und Milch) und Schweine sollten wie empfohlen geändert werden, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Die subkutane Verabreichung sollte nicht weiter für Rinder und Schweine empfohlen werden, da die Abbaukinetik von der Injektionsstelle nach wie vor unbekannt ist und limitierend sein könnte.

In die Produktinformation ist ein Warnhinweis aufzunehmen, um darauf hinzuweisen, dass jegliche wiederholte Behandlung während der Wartezeit vermieden werden muss.

Das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis der Tierarzneimittel, die Gegenstand dieses Verfahrens sind, wurde vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen an der Produktinformation (siehe Anhang III) als positiv eingestuft.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Auf Grundlage der verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen bei Rindern und Schweinen gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Wartezeiten für Rinder (Fleisch und Milch) und Schweine geändert werden sollten, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.
- Da in Bezug auf die subkutane Art der Anwendung keine Daten zum Abbau von Rückständen vorliegen, gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die subkutane Art der Anwendung für Rinder und Schweine aus der Produktinformation zu entfernen ist.
- Es ist sehr wahrscheinlich, dass eine wiederholte Behandlung innerhalb eines bestimmten Zeitraums zu einer Anreicherung von Gentamicin-Rückständen in Leber, Nieren und möglicherweise auch an Injektionsstellen von behandelten Tieren führt. Der CVMP gelangte daher zu dem Schluss, dass ein Warnhinweis in die Produktinformation aufzunehmen ist, um darauf hinzuweisen, dass wiederholte Behandlungen während der Wartezeit vermieden werden müssen.
- Der CVMP war der Auffassung, dass das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis der von diesem Verfahren betroffenen Tierarzneimittel vorbehaltlich der Änderungen an der Produktinformation insgesamt weiterhin positiv ist.

Der CVMP empfahl Änderungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Tierarzneimitteln, die Gentamicin als Injektionslösungen zur Verabreichung an Rinder und Schweine enthalten (siehe Anhang I), um die Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilagen in Übereinstimmung mit den in Anhang III empfohlenen Änderungen der Produktinformationen zu ändern.

Anhang III

**Änderungen der betreffenden Abschnitte der
Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der
Etikettierung und der Packungsbeilage**

A. Für Aagent 50 mg/ml, das in Anhang I aufgeführt ist (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: Fatro S.p.A.)

Wenn die maximale Gesamtdosis gemäß den Empfehlungen in der Produktinformation 12 mg Gentamicin-Base pro kg KG bei Rindern und Schweinen nicht überschreitet, ist nachstehender Wortlaut zu verwenden:

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Kälbern und Ferkeln streichen.

Bei Schweinen nicht mehr als 1 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

4.11 Wartezeit(en)

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Kälber:

Intramuskuläre oder intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 103 Tage.

Ferkel:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 66 Tage.

Etikettierung:

7. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Kälbern und Ferkeln streichen.

8. WARTEZEIT

Kälber:

Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 103 Tage.

Ferkel:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 66 Tage.

Gebrauchsinformation:

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Kälbern und Ferkeln streichen.

Bei Schweinen nicht mehr als 1 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

10. WARTEZEIT

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Kälber:

Intramuskuläre oder intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 103 Tage.

Ferkel:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 66 Tage.

B. Für Genta-ject 10%, das in Anhang I aufgeführt ist (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: Dopharma Research B.V.)

Wenn Rinder und/oder Schweine bereits als Zieltierart zugelassen wurden und vorausgesetzt, die maximale Gesamtdosis gemäß den Empfehlungen in der Produktinformation überschreitet nicht 12 mg Gentamicin-Base pro kg KG bei Rindern und 50 mg Gentamicin-Base pro kg KG bei Schweinen, ist der nachstehende Wortlaut in Bezug auf die jeweilige Zieltierart zu verwenden:

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern und Schweinen löschen.

Bei Schweinen nicht mehr als 50 mg Gentamicin pro Injektionsstelle verabreichen.

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

4.11 Wartezeit(en)

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Rinder:

Intramuskuläre oder intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 139 Tage.

Schweine:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 146 Tage.

Etikettierung:

7. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern und Schweinen löschen.

8. WARTEZEIT

Rinder:

Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 139 Tage.

Schweine:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 146 Tage.

Gebrauchsinformation:

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern und Schweinen löschen.

Bei Schweinen nicht mehr als 50 mg Gentamicin pro Injektionsstelle verabreichen.

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

10. WARTEZEIT

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Rinder:

Intramuskuläre oder intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 139 Tage.

Schweine:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 146 Tage.

C. Für Gentavall 5 mg/ml, das in Anhang I aufgeführt ist (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: Mevet S.A.U.)

Wenn die maximale Gesamtdosis gemäß den Empfehlungen in der Produktinformation 5 mg Gentamicin-Base pro Tier bei Schweinen nicht überschreitet, ist nachstehender Wortlaut zu verwenden:

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.11 Wartezeit(en)

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Ferkel:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 44 Tage.

Etikettierung:

8. WARTEZEIT

Ferkel:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 44 Tage.

Gebrauchsinformation:

10. WARTEZEIT

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Ferkel:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 44 Tage.

D. Für Gentaveto-5 (50 mg/ml), das in Anhang I aufgeführt ist (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: V.M.D. n.v.)

Wenn die maximale Gesamtdosis gemäß den Empfehlungen in der Produktinformation 50 mg Gentamicin-Base pro kg KG bei Schweinen nicht überschreitet, ist nachstehender Wortlaut zu verwenden:

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

Bei Schweinen nicht mehr als 1 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

4.11 Wartezeit(en)

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Schweine:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 146 Tage.

Etikettierung:

7. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG
--

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

8. WARTEZEIT

Schweine:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 146 Tage.

Gebrauchsinformation:

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

Bei Schweinen nicht mehr als 1 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

10. WARTEZEIT

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Schweine:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 146 Tage.

E. Für Gentamicin Bremer Pharma, das in Anhang I aufgeführt ist (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: Bremer Pharma GmbH)

Wenn die maximale Gesamtdosis gemäß den Empfehlungen in der Produktinformation bis zu 80 mg Gentamicin-Base pro kg KG bei Rindern beträgt, ist nachstehender Wortlaut zu verwenden:

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern streichen.

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

4.11 Wartezeit(en)

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Rinder:

Intramuskuläre oder intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 228 Tage.

Etikettierung:

7. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern streichen.

8. WARTEZEIT

Rinder:

Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 228 Tage.

Gebrauchsinformation:

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern streichen.

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

10. WARTEZEIT

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Rinder:

Intramuskuläre oder intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 228 Tage.

F. Für alle anderen Tierarzneimittel, die in Anhang I aufgeführt sind und deren empfohlene Gesamtdosen 24 mg Gentamicin-Base pro kg KG bei Rindern und 50 mg Gentamicin-Base pro kg KG bei Schweinen nicht überschreiten

Wenn Rinder und/oder Schweine bereits als Zieltierart zugelassen wurden und vorausgesetzt, die maximale Gentamicin-Gesamtdosis gemäß den Empfehlungen in der Produktinformation überschreitet nicht 24 mg Gentamicin-Base pro kg KG bei Rindern und 50 mg Gentamicin-Base pro kg KG bei Schweinen, ist der nachstehende Wortlaut in Bezug auf die jeweilige Zieltierart zu verwenden:

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern und Schweinen löschen.

Für Tierarzneimittel mit einer Stärke von bis zu 50 mg Gentamicin pro ml: Bei Schweinen nicht mehr als 1 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

Für Tierarzneimittel mit einer Stärke von mehr als 50 mg Gentamicin pro ml: Bei Schweinen nicht mehr als 50 mg Gentamicin pro Injektionsstelle verabreichen.

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

4.11 Wartezeit(en)

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Rinder:

Intramuskuläre oder intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 192 Tage.

Schweine:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 146 Tage.

Etikettierung:

7. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern und Schweinen löschen.

8. WARTEZEIT

Rinder:

Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 192 Tage.

Schweine:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 146 Tage.

Gebrauchsinformation:

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern und Schweinen löschen.

Für Tierarzneimittel mit einer Stärke von bis zu 50 mg Gentamicin pro ml: Bei Schweinen nicht mehr als 1 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

Für Tierarzneimittel mit einer Stärke von mehr als 50 mg Gentamicin pro ml: Bei Schweinen nicht mehr als 50 mg Gentamicin pro Injektionsstelle verabreichen.

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

10. WARTEZEIT

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Rinder:

Intramuskuläre oder intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 192 Tage.

Schweine:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 146 Tage.

G. Für Tierarzneimittel, die in Anhang I aufgeführt sind und deren empfohlene Gesamtdosis für Rinder zwischen 24 mg Gentamicin-Base pro kg KG und 50 mg Gentamicin-Base pro kg KG liegt.

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern streichen.

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

4.11 Wartezeit(en)

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Rinder:

Intramuskuläre oder intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 214 Tage.

Etikettierung:

7. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG
--

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern streichen.

8. WARTEZEIT

Rinder:

Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 214 Tage.

Gebrauchsinformation:

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern streichen.

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

10. WARTEZEIT

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Rinder:

Intramuskuläre oder intravenöse Anwendung: Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 214 Tage.

H. Für Tierarzneimittel, die in Anhang I aufgeführt sind und für die laktierende Kühe bereits als Zieltierart zugelassen wurden

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern streichen.

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

4.11 Wartezeit(en)

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Rinder:

Intramuskuläre oder intravenöse Anwendung:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: *gemäß den Empfehlungen in den entsprechenden Abschnitten von Anhang III oben.*

Milch: 7 Tage.

Etikettierung:

7. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern streichen.

8. WARTEZEIT

Rinder:

Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: *gemäß den Empfehlungen in den entsprechenden Abschnitten von Anhang III oben.*

Milch: 7 Tage.

Gebrauchsinformation:

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Wo zutreffend, alle Bezugnahmen auf subkutane Anwendung bei Rindern streichen.

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

10. WARTEZEIT

Aufgrund einer Anreicherung von Gentamicin in Leber, Nieren und an der Injektionsstelle sind wiederholte Behandlungen während der Wartezeit zu vermeiden.

Rinder:

Intramuskuläre oder intravenöse Anwendung:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: *gemäß den Empfehlungen in den entsprechenden Abschnitten von Anhang III oben.*

Milch: 7 Tage.