

## **Παράρτημα Ι**

**Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη, τις οδούς χορήγησης και τους αιτούντες/κατόχους άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη**

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, μόσχοι, χοίροι, ίπποι, πώλοι, σκύλοι, γάτες	υποδορίως, ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως αργά
Βέλγιο	EMDOKA bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι, σκύλοι, γάτες	υποδορίως, ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως αργά
Βέλγιο	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι	ενδομυϊκώς
Βέλγιο	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι)	ενδομυϊκώς
Βουλγαρία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор  GENTAMYCIN 10% solution for injection	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, υποδορίως, ενδοφλεβίως

Βουλγαρία	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор  GENTAMYCIN 4% solution for injection	γενταμικίνη	40 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, υποδορίως, ενδοφλεβίως
Βουλγαρία	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100  GENTA-100	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, μόσχοι, χοίροι	ενδομυϊκώς
Βουλγαρία	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор /  GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	γενταμικίνη	40 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, χοίροι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, υποδορίως
Κροατία	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	γενταμικίνη	80 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, χοίροι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς (βοοειδή, χοίροι), ενδοφλεβίως (ίπποι), υποδορίως (σκύλοι, γάτες)
Κροατία	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	γενταμικίνη	80 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, υποδορίως

Κύπρος	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.	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι και χοιρίδια ηλικίας έως και ενός μηνός	ενδομυϊκώς, υποδορίως, αργά ενδοφλεβίως
Κύπρος	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	γενταμικίνη	85.0 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, υποδορίως, αργά ενδοφλεβίως
Τσεχική Δημοκρατία	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, πάλοι και χοιρίδια στην ηλικία του ενός μηνός	ενδομυϊκώς, υποδορίως, αργά ενδοφλεβίως
Τσεχική Δημοκρατία	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	γενταμικίνη	81 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, χοίροι, σκύλοι	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως
Εσθονία	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι	ενδομυϊκώς

Εσθονία	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι	ενδομυϊκώς
Εσθονία	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, σκύλοι	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως
Εσθονία	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, σκύλοι	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως
Γαλλία	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	γενταμικίνη	40000 UI/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως
Γαλλία	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	γενταμικίνη	40000 UI/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως
Γαλλία	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	γενταμικίνη	40000 UI/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως

Γαλλία	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	γενταμικίνη	50000 UI/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, χοιρίδια	ενδομυϊκώς
Γερμανία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως
Γερμανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως

Γερμανία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως
Γερμανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως
Γερμανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως

Γερμανία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	γενταμικίνη	85 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως
Γερμανία	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως
Γερμανία	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, σκύλοι, γάτες, κατοικίδια πτηνά	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως
Ελλάδα	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς
Ελλάδα	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, χοίροι, σκύλοι	ενδομυϊκώς
Ουγγαρία	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, σκύλοι	βοοειδή, χοίροι: ενδομυϊκώς σκύλοι: ενδομυϊκώς ή υποδορίως



Ιρλανδία	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	ενδομυϊκώς
Ιταλία	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, χοιρίδια (τον 1 <sup>ο</sup> μήνα ζωής)	ενδομυϊκώς, υποδορίως, αργά ενδοφλεβίως
Ιταλία	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, χοιρίδια (στον 1 <sup>ο</sup> μήνα ζωής)	ενδομυϊκώς, υποδορίως, αργά ενδοφλεβίως
Ιταλία	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, χοιρίδια, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, ενδοπεριτοναϊκώς
Λετονία	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως
Λετονία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	γενταμικίνη	85 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως

Λετονία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως
Λετονία	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι, σκύλοι	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως
Λετονία	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	τριμεθοπρίμη θειική γενταμικίνη σουλφαδιμεθ οξίνη	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς
Λετονία	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, υποδορίως, αργά ενδοφλεβίως
Λετονία	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, σκύλοι	ενδομυϊκώς, υποδορίως, αργά ενδοφλεβίως
Λετονία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, υποδορίως, αργά ενδοφλεβίως

Λιθουανία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως
Λιθουανία	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, μόσχοι, χοίροι, χοιρίδια, ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως
Λιθουανία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	γενταμικίνη	85 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, μόσχοι, χοίροι, χοιρίδια, απογαλακτισμένα ζώα, ίπποι, πώλοι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως, υποδορίως
Λιθουανία	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, μόσχοι, χοίροι	ενδομυϊκώς
Μάλτα	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι έως και 13 εβδομάδων	ενδομυϊκώς
Μάλτα	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	τριμεθοπρίμη γενταμικίνη σουλφαδιμεθ οξίνη	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι	ενδομυϊκώς

Μάλτα	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	γενταμικίνη	40 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, μόσχοι, χοίροι, χοιρίδια	ενδομυϊκώς, αργά ενδοφλεβίως
Πορτογαλία	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	γενταμικίνη	40 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, αργά ενδοφλεβίως
Πορτογαλία	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, υποδορίως (μόνο σκύλοι)
Πορτογαλία	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	γενταμικίνη	40 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι), χοίροι (χοιρίδια), πτηνά (νεοσσοί, ινδόρνιθες), σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, αργά ενδοφλεβίως
Ρουμανία	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι, χοιρίδια, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς

Ρουμανία	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι	ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς, υποδορίως
Ρουμανία	PASTEUR - Filiala Filipești SRL Str. Principala nr. 944 Filipeștii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, αργά ενδοφλεβίως, υποδορίως
Σλοβακία	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι και χοιρίδια στον πρώτο μήνα ζωής, ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο	ενδομυϊκώς, υποδορίως, αργά ενδοφλεβίως
Σλοβενία	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	γενταμικίνη	80 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς

Ισπανία	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	γενταμικίνη	40 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι έως και 250 kg), μη τροφοπαραγωγοί ίπποι	ενδομυϊκώς, αργά ενδοφλεβίως
Ισπανία	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	γενταμικίνη	40 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι έως και 250 kg), μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, αργά ενδοφλεβίως
Ισπανία	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	γενταμικίνη	40 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι έως και 250 kg), μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, αργά ενδοφλεβίως
Ισπανία	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	γενταμικίνη	40 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι έως και 250 kg), μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, αργά ενδοφλεβίως
Ισπανία	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	γενταμικίνη	80 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι έως και 250 kg), μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, αργά ενδοφλεβίως

Ισπανία	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	γενταμικίνη	40 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι έως και 250 kg), μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, αργά ενδοφλεβίως
Ισπανία	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	γενταμικίνη	60 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι έως και 250 kg), μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, σκύλοι	ενδομυϊκώς, αργά ενδοφλεβίως
Ισπανία	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	γενταμικίνη	40 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι έως και 250 kg), χοίροι (θηλάζοντες χοίροι), ίπποι που δεν προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς, αργά ενδοφλεβίως
Ισπανία	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι (ηλικίας έως και 13 εβδομάδων)	ενδομυϊκώς
Ισπανία	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι (ηλικίας έως και 13 εβδομάδων)	ενδομυϊκώς

Ισπανία	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	γενταμικίνη	5 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Χοιρίδια, σκύλοι, γάτες	ενδομυϊκώς
Ισπανία	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	γενταμικίνη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι έως και 250 kg)	ενδομυϊκώς, αργά ενδοφλεβίως
Κάτω Χώρες	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	γενταμικίνη	100 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι ηλικίας έως και 13 εβδομάδων	ενδομυϊκώς



## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της  
περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

# Γενική σύνοψη της επιστημονικής αξιολόγησης των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γενταμικίνη υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για χορήγηση σε βοοειδή και χοίρους (βλ. Παράρτημα Ι)

## 1. Εισαγωγή

Η γενταμικίνη είναι ένα αντιβιοτικό που ανήκει στις αμινογλυκοσίδες και ενδείκνυται για την αντιμετώπιση διαφόρων βακτηριακών λοιμώξεων. Κατά κανόνα, χρησιμοποιείται ως θειικό άλας. Στην κτηνιατρική, η γενταμικίνη χρησιμοποιείται κυρίως ως ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, χοίρους, ίππους, σκύλους και γάτες.

Σε συνέχεια μιας αίτησης προς τον ομοσπονδιακό οργανισμό φαρμάκων και προϊόντων υγείας του Βελγίου για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, δυνάμει του άρθρου 13(1) της οδηγίας 2001/82/EK όπως τροποποιήθηκε, δηλαδή, μιας αίτησης για γενόσημο προϊόν, προέκυψε ότι δεν παρήχθησαν ειδικά για το προϊόν δεδομένα επί των καταλοίπων προς υποστήριξη των χρόνων αναμονής για κρέας και εδώδιμους ιστούς βοοειδών και χοίρων για το προϊόν αναφοράς Genta 100 mg/ml, όπως έχει εγκριθεί στη Γερμανία. Με τη χρήση των διαθέσιμων δεδομένων από την ευρωπαϊκή δημόσια έκθεση αξιολόγησης ανώτατου ορίου καταλοίπων (EPMAR) της Επιτροπής Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) για τη γενταμικίνη (EMA/MRL/803/01)<sup>1</sup>, δεν κατέστη δυνατό για το Βέλγιο να επιβεβαιώσει ότι οι χρόνοι αναμονής των 95 ημερών για τα βοοειδή και των 60 ημερών για τους χοίρους είναι ασφαλείς. Επιπλέον, δεδομένα διαθέσιμα στο Βέλγιο αναφορικά με συγκρίσιμα προϊόντα υποδεικνύουν σαφώς ότι τα επίπεδα καταλοίπων μπορούν να υπερβαίνουν τα ανώτατα όρια καταλοίπων (ΑΟΚ) στους προτεινόμενους χρόνους αναμονής. Ως εκ τούτου, το Βέλγιο θεώρησε ότι η ασφάλεια των καταναλωτών δεν διασφαλίζεται από τους χρόνους αναμονής που έχουν θεσπιστεί για το προϊόν αναφοράς Genta 100 mg/ml [κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ): CP-Pharma] και κατά συνέπεια, για το γενόσημο προϊόν του, το Emdogent 100 (αιτών: Emdoka).

Το Βέλγιο σημείωσε επίσης ότι υπάρχουν διαφορετικοί εγκεκριμένοι χρόνοι αναμονής για βοοειδή και χοίρους σε ό,τι αφορά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν γενταμικίνη υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση, π.χ. για κρέας και εδώδιμους ιστούς βοοειδών από 28 ημέρες έως 210 ημέρες, για γάλα βοοειδών από 2 έως 7 ημέρες, με κάποια από τα προϊόντα να φέρουν τη δήλωση «να μην χρησιμοποιείται σε αγελάδες των οποίων το γάλα προορίζεται για ανθρώπινη κατανάλωση», και για κρέας και εδώδιμους ιστούς χοίρων από 28 ημέρες έως 150 ημέρες.

Ως εκ τούτου, στις 8 Ιανουαρίου 2016, το Βέλγιο κίνησε διαδικασία σύμφωνα με το άρθρο 35 της οδηγίας 2001/82/EK για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν γενταμικίνη υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για χορήγηση σε βοοειδή και χοίρους. Ζητήθηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) να επανεξετάσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα μείωσης των καταλοίπων και να συστησει χρόνους αναμονής για βοοειδή (κρέας και γάλα) και χοίρους.

## 2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

### Μείωση καταλοίπων σε κρέας και εδώδιμους ιστούς βοοειδών

Σε όλες τις μελέτες μείωσης καταλοίπων που υποβλήθηκαν, η γενταμικίνη χρησιμοποιήθηκε ως ενέσιμο υδατικό διάλυμα και χορηγήθηκε διά της ενδομυϊκής οδού.

<sup>1</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014350.pdf)

Υποβλήθηκε μια μελέτη που είχε διεξαχθεί σε συμμόρφωση με την ορθή εργαστηριακή πρακτική (ΟΕΠ) σε μόσχους και αφορούσε το προϊόν Aagent 50 mg/ml solution for injection (KAK: Fatro). Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν σύμφωνος με τα υφιστάμενα πρότυπα. Η μελέτη αφορούσε μόσχους ηλικίας μικρότερης του 1 μηνός. Ομάδες των 5 ζώων έλαβαν θεραπεία με δόση 4 mg/kg σωματικού βάρους άπαξ ημερησίως επί 3 ημέρες και σφαγιάστηκαν στις 30, 40, 50, 60, 70, 80 και 90 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση. Οι νεφροί, το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός, οι μύες και το σημείο της ένεσης (κεντρικό σημείο χορήγησης και περιοχή γύρω από αυτό) υποβλήθηκαν σε ανάλυση με χρήση μιας επικυρωμένης μεθόδου υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης/διαδοχικής φασματομετρίας μάζας (HPLC/MS-MS). Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων για κάθε ιστό προέκυψε μέγιστος χρόνος αναμονής 103 ημερών, που σχετιζόταν με τη μείωση των καταλοίπων στο ήπαρ, και είχε ληφθεί με χρήση της στατιστικής μεθόδου σύμφωνα με την κατευθυντήρια σημείωση της CVMP σχετικά με την προσέγγιση για την επίτευξη εναρμόνισης των χρόνων αναμονής (EMEA/CVMP/036/95)<sup>2</sup>.

Το προϊόν Aagent 50 mg/ml solution for injection ελέγχθηκε επίσης σε μελέτες μείωσης σε ενήλικα βοοειδή. Η μελέτη συμμορφώνεται με την ΟΕΠ και θεωρείται από τον ΚΑΚ (Fatro) ως προκαταρκτική μελέτη. Δεν ελήφθη δείγμα ελέγχου από την περιοχή γύρω από το σημείο της ένεσης. Το κατάλοιπο που μετρήθηκε (η γενταμικίνη) δεν ήταν το θεσπισμένο κατάλοιπο-δείκτης, ενώ το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) της μεθόδου HPLC-MS/MS ήταν ίσο με το ΑΟΚ για τους μύες και τον λιπώδη ιστό. Δεν παρουσιάστηκαν δεδομένα σταθερότητας. Η μελέτη αφορούσε ομάδες των 4 ζώων που έλαβαν δόση 4 mg/kg σωματικού βάρους άπαξ ημερησίως επί 5 ημέρες, τα οποία σφαγιάστηκαν στις 21, 35, 49 και 70 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση. Οι νεφροί, το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός, οι μύες και το σημείο της ένεσης υποβλήθηκαν σε ανάλυση. Κατά την ημέρα 70, που ήταν το τελευταίο χρονικό σημείο δειγματοληψίας, η συγκέντρωση της γενταμικίνης εξακολουθούσε να υπερβαίνει τα ΑΟΚ σε όλα τα δείγματα ήπατος και νεφρού, με ορισμένες τιμές να ανέρχονται σε πάνω από 2 φορές το υφιστάμενο ΑΟΚ στον νεφρό και πάνω από 3 φορές στο ήπαρ. Από τα δεδομένα αυτά δεν είναι δυνατή η θέσπιση αξιόπιστου χρόνου αναμονής.

Παρασχέθηκε μια μελέτη που είχε διεξαχθεί σε συμμόρφωση με την ΟΕΠ με Gentamicina 4% solution inyectable [που αντιστοιχεί σε Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vettersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml και Purmicina 40 mg/ml (KAK: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven και Cenavis)]. Η μελέτη πληροί τα υφιστάμενα πρότυπα, αν και ο λιπώδης ιστός και οι μύες (εκτός του σημείου της ένεσης) δεν υποβλήθηκαν σε ανάλυση. Ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη των συνολικών διαθέσιμων δεδομένων για τη μείωση των καταλοίπων γενταμικίνης, είναι γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός και οι μύες (εκτός του σημείου της ένεσης) δεν είναι περιοριστικοί ιστοί. Τα ζώα που συμμετείχαν ήταν μηρυκαστικοί μόσχοι ηλικίας 6-7 μηνών. Ομάδες των 4 ζώων έλαβαν θεραπεία με δόση 4 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες επί 3 ημέρες και σφαγιάστηκαν στις 80, 100, 130 και 170 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση. Οι νεφροί, το ήπαρ και το σημείο της ένεσης (κεντρικό σημείο χορήγησης και περιοχή γύρω από αυτό) υποβλήθηκαν σε ανάλυση με χρήση μιας επικυρωμένης μεθόδου HPLC/MS-MS. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων για κάθε ιστό προέκυψε μέγιστος χρόνος αναμονής 192 ημερών, που σχετιζόταν με τη μείωση των καταλοίπων στο ήπαρ, και είχε υπολογιστεί με τη στατιστική μέθοδο.

Υποβλήθηκε άλλη μια μελέτη σε μόσχους αναφορικά με το προϊόν Vetrigen (KAK: Ceva Sante Animale), αλλά δεν είχε διεξαχθεί σε συμμόρφωση με την ΟΕΠ. Η μελέτη αφορούσε μη μηρυκαστικά ζώα βάρους περίπου 50-60 kg. Ομάδες των 3 ζώων μόνο έλαβαν θεραπεία με δόση 4 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες επί 4,5 ημέρες (9 ενέσεις) και σφαγιάστηκαν στις 15 και 60 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση. Οι νεφροί, το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός, οι μύες και το σημείο της ένεσης, χωρίς δείγμα ελέγχου από την περιοχή γύρω από αυτό, υποβλήθηκαν σε ανάλυση με χρήση μικροβιολογικής μεθόδου, για την οποία δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα επικύρωσης. Στο τελευταίο χρονικό σημείο σφαγής, δηλαδή

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

την ημέρα 60, τα επίπεδα των καταλοίπων ήταν χαμηλότερα από το ΑΟΚ στο ήπαρ και στους νεφρούς, αλλά δεν μπορεί να συναχθεί οριστικό συμπέρασμα σε ό,τι αφορά τον λιπώδη ιστό, τους μύες και ιδιαίτερος το σημείο της ένεσης, καθώς το σχετιζόμενο όριο ευαισθησίας ήταν διπλάσιο του ΑΟΚ. Γενικά, δεν μπορεί να προκύψει χρόνος αναμονής από τη μελέτη αυτή.

Παρασχέθηκε μια μελέτη που είχε διεξαχθεί σε συμμόρφωση με την ΟΕΠ με το Genta-ject 10% (KAK: Dorpharma). Η μελέτη πληροί τα υφιστάμενα πρότυπα, αν και η αναλυτική μέθοδος ήταν μικροβιολογική και δεν συλλέχθηκε δείγμα ελέγχου από την περιοχή γύρω από το σημείο της ένεσης (από την άλλη πλευρά, υποβλήθηκαν σε ανάλυση δύο σημεία ένεσης ανά ζώο, ένα από κάθε μεριά). Η μικροβιολογική δοκιμασία ήταν επαρκώς επικυρωμένη. Τα ζώα που συμμετείχαν ήταν μη μηρυκαστικοί μόσχοι ηλικίας περίπου 3 μηνών, τα οποία αναφέρθηκε ότι τρέφονταν με στερεά τροφή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ομάδες των 4 ζώων έλαβαν θεραπεία με δόση 2 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες επί 3 ημέρες και σφαγιάστηκαν στις 76, 90, 104 και 126 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση. Οι νεφροί, το ήπαρ, οι μύες, ο λιπώδης ιστός και το σημείο της ένεσης υποβλήθηκαν σε ανάλυση. Η στατιστική μέθοδος δεν μπορούσε να εφαρμοστεί, καθώς ο διαθέσιμος αριθμός των σημείων δεδομένων ήταν ανεπαρκής για όλους τους βρώσιμους ιστούς. Η χρήση της εναλλακτικής μεθόδου, με εφαρμογή στα δεδομένα από τους νεφρούς και με όριο ασφαλείας της τάξης του 10%, έχει ως αποτέλεσμα χρόνο αναμονής διάρκειας 139 ημερών.

Τα προϊόντα Forticine Solution 1% και 4% (KAK: Vetoquinol) διερευνήθηκαν σε μία κύρια μελέτη με έμφαση στους νεφρούς, το ήπαρ και τους μύες και με χρήση του διαλύματος 1% και σε μία επιβεβαιωτική μελέτη με χρήση του διαλύματος 4%, μετά την κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας στο πλάσμα με την περιεκτικότητα 1% και όπου υποβλήθηκε σε ανάλυση μόνο το σημείο της ένεσης. Και στις δύο μελέτες συμμετείχαν μόσχοι ηλικίας 1,5 μηνός το πολύ, πιθανότατα μη μηρυκαστικοί. Οι μελέτες είτε δεν συμμορφώνονταν με την ΟΕΠ είτε το καθεστώς τους ήταν άγνωστο.

Στην κύρια μελέτη, η δόση που χορηγήθηκε ήταν 4 mg/kg σωματικού βάρους άπαξ, ενώ ακολούθησαν τρεις ενέσεις των 2 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες. Στην αναλυτική μέθοδο χρησιμοποιήθηκε χρωματογραφία υγρού-υγρού με ανίχνευση με φθορισμομετρία, αλλά τα δεδομένα κατάδειξης της εγκυρότητας της μεθόδου δεν ήταν διαθέσιμα. Παρακολούθηθηκαν μόνον τα 3 από τα 4 συνιστώμενα συστατικά κατάλοιπα-δείκτες για τη γενταμικίνη. Συμμετείχαν μόνο δύο ζώα ανά χρονικό σημείο σφαγής (14 ώρες, 7 ημέρες, 14 ημέρες, 28 ημέρες). Λόγω ενός LLOQ που είναι ασαφές και πιθανόν υψηλότερο από τα αντίστοιχα ΑΟΚ δεν μπορεί να συναχθεί συμπέρασμα σε ό,τι αφορά τα κατάλοιπα σε μύες και ήπαρ. Στο νεφρό, στο τελευταίο χρονικό σημείο, δηλαδή στις 28 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση, όλες οι συγκεντρώσεις των καταλοίπων ήταν χαμηλότερες από την υφιστάμενη τιμή του ΑΟΚ, αν και παρέμεναν σχετικά κοντά στο ΑΟΚ (680 και 700 μg/kg). Γενικά, δεν μπορεί να προκύψει χρόνος αναμονής από τη μελέτη αυτή.

Στην επιβεβαιωτική μελέτη δεν συλλέχθηκε δείγμα ελέγχου από την περιοχή γύρω από το σημείο της ένεσης, αλλά χρησιμοποιήθηκαν 3 σημεία ένεσης ανά ζώο, σε 6 ζώα. Η δόση που έλαβαν ήταν 3 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 8 ώρες επί 3 ημέρες. Η αναλυτική μέθοδος ήταν μια βακτηριακή δοκιμασία για την οποία δεν ήταν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα επικύρωσης, με LLOQ ίσο με 100 μg/kg, δηλαδή τιμή διπλάσια από το υφιστάμενο ισχύον ΑΟΚ (50 μg/kg για τους μύες). Για τον λόγο αυτό, δεν είναι δυνατή η χρήση της μελέτης για την κατάδειξη ασφαλούς χρόνου αναμονής, παρά το γεγονός ότι δεν ανιχνεύτηκαν κατάλοιπα πάνω από το όριο ευαισθησίας των 100 μg/kg.

Μια ακόμη μελέτη που συμμορφωνόταν με την ΟΕΠ και αφορούσε τόσο βοοειδή όσο και χοίρους διεξήχθη με το Gentamicin 40 mg/ml solution for injection (KAK: Vetprom), με χρήση ενός ενζυμικού ανοσοπροσδιορισμού ως την αναλυτική μέθοδο. Η μελέτη δεν παρασχέθηκε ως πλήρης έκθεση, αλλά μάλλον ως σύνοψη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ολοκληρωμένα δεδομένα επικύρωσης. Η μείωση των καταλοίπων παρακολούθηθηκε μόνον στους νεφρούς και στο ήπαρ, ενώ είναι αξιοσημείωτο ότι δεν υποβλήθηκε σε ανάλυση το σημείο της ένεσης. Συμμετείχαν μόνο δύο ζώα ανά χρονικό σημείο σφαγής.

Η μελέτη διεξήχθη σε μηρυκαστικά βοοειδή (350-380 kg). Η δόση που χορηγήθηκε ήταν 4 mg/kg σωματικού βάρους ανά διάστημα 12 ωρών την πρώτη ημέρα, ενώ στη συνέχεια ανά διαστήματα των 24 ωρών έως την ημέρα 5, συμπεριλαμβανομένης και αυτής. Ομάδες βοοειδών σφαγιάστηκαν στις 60, 70, 80 και 90 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση. Τα κατάλοιπα τόσο στον νεφρό όσο και στο ήπαρ έπεσαν κάτω από το ΑΟΚ την ημέρα 80. Ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη ορισμένων ελλείψεων στη μελέτη, δεν μπορεί να προκύψει αξιόπιστος χρόνος αναμονής από τη μελέτη αυτή.

Στις εκθέσεις αξιολόγησης για την ανανέωση, όπως αξιολογήθηκαν από την εθνική αρμόδια αρχή του Βελγίου, εντοπίστηκε μια μελέτη για την υποστήριξη του χρόνου αναμονής για το Genta-kel 5% σε μόσχους (ΚΑΚ: Kela). Δεν υπάρχει διαθέσιμη πλήρης έκθεση της μελέτης ούτε έκθεση επικύρωσης της αναλυτικής μεθόδου. Το καθεστώς της μελέτης αναφορικά με τη συμμόρφωση με την ΟΕΠ είναι άγνωστο. Στη μελέτη συμμετείχαν μη μηρυκαστικοί μόσχοι ηλικίας 8-11 εβδομάδων, οι οποίοι έλαβαν γενταμικίνη σε δόση 3 mg/kg σωματικού βάρους δις ημερησίως επί 3 διαδοχικές ημέρες. Τα ζώα σφαγιάστηκαν στις 4, 11, 20 και 89 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση, σε ομάδες των 4 έως 5. Οι νεφροί, το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός, οι μύες και το σημείο της ένεσης (χωρίς δείγμα ελέγχου από την περιοχή γύρω από το σημείο της ένεσης) υποβλήθηκαν σε ανάλυση για μείωση των καταλοίπων, με χρήση μιας μεθόδου LC-MS/MS. Στο τελευταίο χρονικό σημείο, δηλαδή την ημέρα 89, εξακολουθούσαν να ανιχνεύονται στο ήπαρ κατάλοιπα υψηλότερα από το ΑΟΚ (2 στα 5 δείγματα). Η χρήση της στατιστικής μεθόδου για την εκτίμηση των δεδομένων από το ήπαρ δεν θεωρείται ενδεδειγμένη, καθώς δεν πληρούνται η υπόθεση ομοσκεδαστικότητας. Για τους λοιπούς ιστούς, θα μπορούσε να εφαρμοστεί η εναλλακτική μέθοδος. Ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη των καταλοίπων με τιμές υψηλότερες του ΑΟΚ στο ήπαρ την ημέρα 89 και δεδομένου του γεγονότος ότι δεν είναι διαθέσιμη ούτε η πλήρης έκθεση της μελέτης ούτε η έκθεση επικύρωσης της αναλυτικής μεθόδου, δεν είναι δυνατόν να προκύψει χρόνος αναμονής από τη μελέτη.

### **Χρόνοι αναμονής για κρέας και εδώδιμους ιστούς βοοειδών**

Συνολικά για το είδος των βοοειδών, τρεις μελέτες καθιστούν εφικτή την εξαγωγή χρόνων αναμονής 103 ημερών για το Aagent 50 mg/ml (ΚΑΚ: Fatro), 192 ημερών για τα Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml και Purmicina 40 mg/ml (ΚΑΚ: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven και Cenavisa) και 139 ημερών για το Genta-ject 10% (ΚΑΚ: Dopharma).

Η συνένωση των δεδομένων των καταλοίπων προκειμένου να υπολογιστεί ένας συνολικός χρόνος αναμονής για όλα τα προϊόντα δεν είναι ενδεδειγμένη, καθώς στις μελέτες εφαρμόστηκαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα.

Θεωρείται ότι οι χρόνοι αναμονής των 103, 192 και 139 ημερών θα πρέπει να ισχύσουν για τα προαναφερόμενα συγκεκριμένα προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν στις αντίστοιχες μελέτες, στον βαθμό που το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι πανομοιότυπο με αυτό που εφαρμόστηκε στη σχετική μελέτη ή συμποσούται σε μικρότερη ή ισοδύναμη δοσολογία σε ό,τι αφορά τη συνολική έκθεση.

Για τα προϊόντα εκείνα που αναφέρονται στην προηγούμενη παράγραφο και τα οποία έχουν μέγιστες συνιστώμενες δόσεις που υπερβαίνουν αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στις αντίστοιχες μελέτες καταλοίπων, θα πρέπει να ισχύσει η χειρότερη περίπτωση χρόνου αναμονής όπως προκύπτει απευθείας από τα δεδομένα επί των καταλοίπων, δηλαδή οι 192 ημέρες, υπό την προϋπόθεση ότι η συνολική δόση σύμφωνα με τις συστάσεις της ΠΧΠ δεν υπερβαίνει τη συνολική δόση που χορηγήθηκε στη μελέτη και η οποία απέδωσε αυτόν τον χρόνο αναμονής (δηλαδή, 24 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους).

Για τα προϊόντα εκείνα που η μελέτη μείωσης καταλοίπων που παρασχέθηκε δεν καλύπτει το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ή για τα προϊόντα για τα οποία δεν παρασχέθηκαν δεδομένα, θα πρέπει να ισχύσει η χειρότερη περίπτωση χρόνου αναμονής όπως υπολογίζεται απευθείας από τα δεδομένα μείωσης καταλοίπων, δηλαδή, οι 192 ημέρες. Αυτό αναφέρεται σε δοσολογικό σχήμα 4 mg/kg

σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες επί 3 ημέρες, καθώς και σε όγκο ένεσης 20 ml για συγκέντρωση 40 mg/ml. Μπορεί να θεωρηθεί ότι αυτός ο χρόνος αναμονής είναι επαρκής για να καλύψει τις διαφορές στη σύνθεση των προϊόντων, οι οποίες θα μπορούσαν να επιδράσουν στο μοτίβο της μείωσης καταλοίπων. Οποιαδήποτε τέτοια επίδραση πιθανόν να παραμείνει περιορισμένη λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων συνθέσεων των προϊόντων, δεδομένου του πολύ μεγάλου χρόνου κατά τη διάρκεια του οποίου πραγματοποιείται η μείωση και δεδομένου του γεγονότος ότι όλα τα προϊόντα που αφορά η παρούσα παραπομπή είναι υδατικά διαλύματα. Ο χρόνος αναμονής των 192 ημερών δεν μπορεί να ισχύσει για προϊόντα στα οποία η συνολική συνιστώμενη δόση υπερβαίνει τη δόση που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη καταλοίπων, δηλαδή τα 24 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους.

Για τα προϊόντα εκείνα όπου η συνολική δόση υπερβαίνει αυτήν για την οποία είναι διαθέσιμα αξιόπιστα δεδομένα επί των καταλοίπων (δηλαδή, για τα προϊόντα που χορηγούνται σε συνολικές δόσεις μεγαλύτερες από 24 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους σε βοοειδή), η CVMP συμφώνησε στην παρέκταση των χρόνων αναμονής βάσει των αρχών της φαρμακοκινητικής. Αυτή δεν είναι μια τυπική προσέγγιση και δεν αναφέρεται στην καθοδήγηση από την CVMP. Ωστόσο, στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας παραπομπής, όπου τα προϊόντα είναι ήδη εγκεκριμένα και όπου τα διαθέσιμα δεδομένα μείωσης καταλοίπων είναι περιορισμένα, η χρήση αυτής της πρακτικής προσέγγισης θεωρήθηκε αποδεκτός τρόπος για τη διατήρηση της διαθεσιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων με παράλληλη εγγύηση της ασφάλειας των καταναλωτών. Η φαρμακοκινητική προσέγγιση χρησιμοποιεί τον παρατηρούμενο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής της μείωσης στους ιστούς, τον χρόνο αναμονής που έχει θεσπιστεί βάσει των δεδομένων και τη δόση που πρόκειται να χορηγηθεί για να καταστήσει εφικτή την εξαγωγή των χρόνων αναμονής, σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$WP_{\text{νέος}} = WP_{\text{παλαιός}} + \{ \log_2(D_{\text{νέα}}/D_{\text{παλαιά}}) \times T_{1/2}(\text{τελική φάση}) \} \text{ σε στρογγυλοποίηση}$$

Όπου:  $WP_{\text{νέος}}$  είναι ο χρόνος αναμονής για το προϊόν για το οποίο πρόκειται να εξαχθεί χρόνος αναμονής,  $WP_{\text{παλαιός}}$  είναι ο χρόνος αναμονής για το προϊόν από το οποίο προτείνεται να γίνει η παρέκταση,  $D_{\text{νέα}}$  είναι η δόση του προϊόντος για το οποίο πρόκειται να εξαχθεί χρόνος αναμονής,  $D_{\text{παλαιά}}$  είναι η δόση του προϊόντος από το οποίο προτείνεται να γίνει η παρέκταση,  $T_{1/2}(\text{τελική φάση})$  είναι ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής.

Ο υπολογισμός αυτός ισχύει υπό την προϋπόθεση ότι η κινητική της μείωσης είναι γραμμική και ότι όταν τα κατάλοιπα μειώνονται σε τιμές χαμηλότερες από τα AOK η ιστική κατανομή έχει ολοκληρωθεί. Ο υπολογιζόμενος μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 20,41 ημέρες. Η μέθοδος έχει ως αποτέλεσμα έναν συνιστώμενο βάσει παρέκτασης χρόνο αναμονής διάρκειας 214 ημερών σύμφωνα με τη μέγιστη συνιστώμενη συνολική δόση για τα περισσότερα εν λόγω προϊόντα, δηλαδή 50 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους. Μόνο σε ένα προϊόν (Gentamicin Bremer Pharma, εγκεκριμένο στη Λετονία, KAK: Bremer Pharma) συνιστάται μια υψηλότερη συνολική δόση των 80 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους. Στην περίπτωση αυτή συνιστάται χρόνος αναμονής βάσει παρέκτασης διάρκειας 228 ημερών.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η μέθοδος παρέκτασης που χρησιμοποιείται είναι μια πρακτική προσέγγιση που στοχεύει στη διατήρηση της διαθεσιμότητας των προϊόντων με ταυτόχρονη εγγύηση της ασφάλειας των καταναλωτών. Αναγνωρίζεται ότι υπάρχουν ορισμένες αβεβαιότητες στα δεδομένα αναφορικά με τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής και τη γραμμικότητα της δόσης της κινητικής της μείωσης, προϋποθέσεις που πρέπει να πληρούνται και οι δύο προκειμένου η χρήση της μεθόδου παρέκτασης να είναι ορθή. Η πρόθεση είναι να αντιμετωπιστούν εκείνα τα προϊόντα που επηρεάζονται από την παρούσα διαδικασία και για τα οποία η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι υψηλή και για τα οποία δεν μπορεί να οριστεί χρόνος αναμονής με συμβατική μέθοδο βάσει των δεδομένων επί των καταλοίπων. Για προϊόντα για τα οποία η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι χαμηλότερη από αυτήν που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες καταλοίπων χειρότερης περίπτωσης (24 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους), η χρήση αυτής της προσέγγισης παρέκτασης δεν θεωρείται ενδεδειγμένη, καθώς η χρήση του μεγαλύτερου υπολογιζόμενου

χρόνου αναμονής έχει ως αποτέλεσμα την ενσωμάτωση ενός συνολικού περιθωρίου ασφαλείας προκειμένου να καλυφθεί η απουσία ειδικών και επαρκών δεδομένων.

Ορισμένα από τα εν λόγω προϊόντα ενδεχομένως θα χρησιμοποιηθούν σε ζώα μεγαλύτερης ηλικίας από αυτά που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες, με αποτέλεσμα μεγαλύτερους συνολικούς όγκους ένεσης, οι οποίοι μπορεί να συνεπιφέρουν βραδύτερο ρυθμό μείωσης λόγω της ελαττωμένης αναλογίας επιφάνειας/όγκου για την εφάπαξ δόση (bolus) στο σημείο της ένεσης. Ως εκ τούτου, οι χρόνοι αναμονής δεν τεκμαίρονται για όγκους ένεσης μεγαλύτερους από αυτούς που εφαρμόστηκαν στις μελέτες. Ωστόσο, συνδυαστικά από όλα τα δεδομένα προκύπτει ότι, τουλάχιστον για όγκο ένεσης έως και 20 ml σε μόσχους, το σημείο της ένεσης δεν είναι ο περιοριστικός ιστός και ως εκ τούτου, μπορεί να θεωρηθεί ότι ο κίνδυνος για τον καταναλωτή σε ό,τι αφορά μεγαλύτερους όγκους ένεσης μπορούσε να παραμένει χαμηλός.

Ο χρόνος αναμονής των 192 ημερών έχει θεσπιστεί για τα μηρυκαστικά ζώα. Ωστόσο, η επιτροπή θεωρεί ότι μπορεί να εφαρμοστεί επίσης και σε μη μηρυκαστικούς μόσχους. Πράγματι, τα εν λόγω προϊόντα προορίζονται για παρεντερική ένεση και συνεπώς η επίδραση της φυσιολογίας της πέψης είναι πιθανόν περιορισμένη. Επιπλέον, η σύγκριση των μελετών με το Aagent 50 mg/ml solution for injection (ΚΑΚ: Fatro) και το Genta-ject 10% (ΚΑΚ: Dopharma) καταδεικνύει ότι η μείωση των καταλοίπων δεν είναι βραδύτερη σε ζώα πολύ νεαρής ηλικίας, καθώς ο χρόνος αναμονής είναι μικρότερος (103 ημέρες) για τους μόσχους ηλικίας μικρότερης του ενός μηνός που λαμβάνουν υποκατάστατο γάλακτος και συμπλήρωμα σε στερεά μορφή σε σύγκριση με αυτόν σε μόσχους μεγαλύτερης ηλικίας που λαμβάνουν στερεά τροφή. Αυτό επιβεβαιώνεται σε κάποιο βαθμό από την ταχεία μείωση που παρατηρήθηκε με το Forticine Solution 1% (ΚΑΚ: Vetoquinol), επίσης σε νεαρούς μόσχους που τρέφονται με υποκατάστατο γάλακτος. Επιπροσθέτως, ο χρόνος μείωσης των καταλοίπων είναι παρατεταμένος για τη γενταμικίνη και θα καλύψει, στις περισσότερες περιπτώσεις, κάποια χρονική περίοδο κατά την οποία τα ζώα τουλάχιστον μερικώς θα μηρυκάζουν.

### **Μείωση καταλοίπων σε κρέας και εδωδιμους ιστούς χοίρων**

Σε όλες τις μελέτες μείωσης καταλοίπων που παρασχέθηκαν, η γενταμικίνη χρησιμοποιήθηκε ως ενέσιμο υδατικό διάλυμα και χορηγήθηκε διά της ενδομυϊκής οδού.

Είναι διαθέσιμη μια μελέτη που αφορά το προϊόν Aagent 50 mg/ml solution for injection (ΚΑΚ: Fatro). Η μελέτη αυτή σε χοιρίδια συμμορφώνεται με την ΟΕΠ και ο σχεδιασμός της είναι σύμφωνος με τα υφιστάμενα πρότυπα. Τα χοιρίδια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ηλικίας μικρότερης του 1 μηνός. Ομάδες των 5 ζώων έλαβαν θεραπεία με δόση 4 mg/kg σωματικού βάρους άπαξ ημερησίως επί 3 ημέρες και σφαγιάστηκαν στις 30, 40, 50 και 60 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση. Οι νεφροί, το ήπαρ, το δέρμα+λιπώδης ιστός, οι μύες και το σημείο της ένεσης (κεντρικό σημείο χορήγησης και περιοχή γύρω από αυτό) υποβλήθηκαν σε ανάλυση με χρήση μιας επικυρωμένης μεθόδου HPLC/MS-MS. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων για κάθε ιστό προέκυψε μέγιστος χρόνος αναμονής 66 ημερών, που σχετιζόταν με τη μείωση των καταλοίπων στο δέρμα+λιπώδη ιστό, και είχε ληφθεί με χρήση της εναλλακτικής μεθόδου υπολογισμού.

Το προϊόν Aagent 50 mg/ml solution for injection ελέγχθηκε επίσης σε μελέτες μείωσης σε ενήλικους χοίρους. Η μελέτη αυτή συμμορφώνεται με την ΟΕΠ και θεωρείται από τον ΚΑΚ (Fatro) ως προκαταρκτική μελέτη. Δεν υποβλήθηκε σε ανάλυση δείγμα ελέγχου από την περιοχή γύρω από το σημείο της ένεσης. Δεν υποβλήθηκε σε ανάλυση συνδυαστικό δείγμα δέρματος+λιπώδους ιστού, καθώς συλλέχθηκε μόνον δείγμα λιπώδους ιστού. Το κατάλοιπο που μετρήθηκε, η γενταμικίνη, δεν ήταν το κατάλοιπο-δείκτης, ενώ το LLOQ της μεθόδου HPLC-MS/MS ήταν ίσο με το AOK για τους μύες και τον λιπώδη ιστό. Δεν παρουσιάστηκαν δεδομένα σταθερότητας. Ομάδες των 4 ενήλικων χοίρων που έλαβαν δόση 4 mg/kg σωματικού βάρους άπαξ ημερησίως επί 5 ημέρες, σφαγιάστηκαν στις ημέρες 7, 21, 35 και 49 μετά την τελευταία χορήγηση, ενώ οι νεφροί, το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός, οι μύες και το σημείο της ένεσης υποβλήθηκαν σε ανάλυση. Κατά την ημέρα 49, που ήταν το τελευταίο χρονικό σημείο

δειγματοληψίας, τα επίπεδα στους νεφρούς και στο ήπαρ ήταν υψηλότερα των ΑΟΚ σε όλα τα δείγματα, με ορισμένες τιμές να είναι μεγαλύτερες από 2 φορές το ΑΟΚ στον νεφρό και μεγαλύτερες από 3 φορές το ΑΟΚ στο ήπαρ. Επιπλέον, για το σημείο της ένεσης, μία συγκέντρωση ήταν ελαφρά υψηλότερη από το ΑΟΚ κατά την ημέρα 49. Ως εκ τούτου, από τα δεδομένα αυτά δεν είναι δυνατή η θέσπιση αξιόπιστου χρόνου αναμονής.

Είναι διαθέσιμη μια άλλη μελέτη σε χοίρους αναφορικά με το προϊόν Vetrigen (ΚΑΚ: Ceva Sante Animale). Η μελέτη δεν συμμορφώνεται με την ΟΕΠ. Η μελέτη αφορά ζώα βάρους 23 έως 27 kg. Ομάδες των 3 ζώων μόνο έλαβαν θεραπεία με δόση 4 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες επί 4,5 ημέρες (9 ενέσεις) και σφαγιάστηκαν στις 15 και 60 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση. Οι νεφροί, το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός, οι μύες και το σημείο της ένεσης, χωρίς δείγμα ελέγχου από την περιοχή γύρω από αυτό, υποβλήθηκαν σε ανάλυση με χρήση μικροβιολογικής μεθόδου, για την οποία δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα επικύρωσης. Στο τελευταίο χρονικό σημείο σφαγής, δηλαδή την ημέρα 60, τα επίπεδα των καταλοίπων ήταν χαμηλότερα από το ΑΟΚ στο ήπαρ και στους νεφρούς, αλλά δεν μπορεί να συναχθεί οριστικό συμπέρασμα σε ό,τι αφορά τον λιπώδη ιστό, τους μύες και ιδιαιτέρως το σημείο της ένεσης, καθώς το σχετιζόμενο όριο ευαισθησίας ήταν διπλάσιο του ΑΟΚ. Δεν μπορεί να προκύψει αξιόπιστος χρόνος αναμονής από τη μελέτη αυτή.

Μια μελέτη που διεξήχθη με το Gentavall 5 mg/ml (ΚΑΚ: Mevet) δεν συμμορφωνόταν σαφώς με την ΟΕΠ [στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η αναπάντεχα χαμηλή δόση των 5 mg ανά ζώο, σε νεογέννητα χοιρίδια (ηλικίας 3-5 ημερών), που χορηγήθηκε άπαξ]. Κατά τα άλλα, η μελέτη μπορεί να θεωρηθεί ότι πληρούσε τα υφιστάμενα πρότυπα, αν και οι μύες (εκτός του σημείου της ένεσης) και ο λιπώδης ιστός δεν υποβλήθηκαν σε ανάλυση. Αυτό μπορεί να γίνει αποδεκτό, καθώς οι ιστοί αυτοί είναι αναγνωρισμένοι ως μη περιοριστικοί σε ό,τι αφορά τη μείωση των καταλοίπων της γενταμικίνης. Χρησιμοποιήθηκε μια επικυρωμένη αναλυτική μέθοδος HPLC-MS/MS. Ομάδες των 4 ζώων σφαγιάστηκαν στις ημέρες 40, 45 και 50 μετά την τελευταία χορήγηση. Οι νεφροί, το ήπαρ και το σημείο της ένεσης υποβλήθηκαν σε ανάλυση. Λόγω του μεγέθους των ζώων δεν κατέστη δυνατή η συλλογή δείγματος ελέγχου από την περιοχή γύρω από το σημείο της ένεσης. Όπως ήταν αναμενόμενο, λαμβανομένης υπόψη της δόσης που χορηγήθηκε, η μείωση εμφανίζεται ταχεία σε όλους τους ιστούς και τα επίπεδα ήταν χαμηλότερα του ΑΟΚ στο πρώτο χρονικό σημείο, δηλαδή στις 40 ημέρες. Ο χρόνος αναμονής που προκύπτει από τα δεδομένα αυτά, βάσει της εναλλακτικής μεθόδου με διάστημα ασφαλείας 10% και αναφορικά με εφάπαξ δόση 5 mg/ζώο, είναι 44 ημέρες για τα χοιρίδια.

Μια μελέτη που συμμορφωνόταν με την ΟΕΠ και αφορούσε τόσο βοοειδή όσο και χοίρους διεξήχθη με το Gentamicin 40 mg/ml solution for injection (ΚΑΚ: Vetprom), με χρήση ενός ενζυμικού ανοσοπροσδιορισμού ως την αναλυτική μέθοδο. Η μελέτη δεν παρασχέθηκε ως πλήρης έκθεση, αλλά μάλλον ως σύνοψη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ολοκληρωμένα δεδομένα επικύρωσης. Η μείωση των καταλοίπων παρακολουθήθηκε μόνον στους νεφρούς και στο ήπαρ, ενώ είναι αξιοσημείωτο ότι δεν υποβλήθηκε σε ανάλυση το σημείο της ένεσης. Συμμετείχαν μόνο δύο ζώα ανά χρονικό σημείο σφαγής. Η μελέτη διεξήχθη σε μηρυκαστικά βοοειδή (350-380 kg) και σε χοίρους βάρους 35-40 kg. Η δόση που χορηγήθηκε ήταν 4 mg/kg σωματικού βάρους με διάστημα 12 ωρών την πρώτη ημέρα, ενώ στη συνέχεια ανά διαστήματα των 24 ωρών έως την ημέρα 5, συμπεριλαμβανομένης και αυτής. Ομάδες χοίρων σφαγιάστηκαν στις 14, 28, 35 και 40 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση. Τα κατάλοιπα τόσο στον νεφρό όσο και στο ήπαρ έπεσαν κάτω από το ΑΟΚ την ημέρα 28. Ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη ορισμένων ελλείψεων της μελέτης, δεν θα μπορούσε να προκύψει αξιόπιστος χρόνος αναμονής από τη μελέτη αυτή.

Στις εκθέσεις αξιολόγησης για την ανανέωση, όπως αξιολογήθηκαν από την εθνική αρμόδια αρχή του Βελγίου, εντοπίστηκαν δύο μελέτες, που υποστηρίζουν αντίστοιχα τους χρόνους αναμονής για το Genta-kel 5% (ΚΑΚ: Kela) και για το Gentaveto-5 σε μόσχους (ΚΑΚ: VMD). Δεν είναι διαθέσιμη πλήρης έκθεση για τη μελέτη με το Genta-kel 5%, ενώ η μελέτη με το Gentaveto-5 παρασχέθηκε ως πλήρης έκθεση.



Στη μελέτη για το Genta-kel 5% (KAK: Kela) σε χοιρίδια χρησιμοποιήθηκε δόση 3 mg/kg σωματικού βάρους δις ημερησίως, ενώ η διάρκεια της θεραπείας δεν κατέστη δυνατό να διαπιστωθεί. Ομάδες των 4 έως 5 ζώων σφαγιάστηκαν στις ημέρες 3, 10, 17, 27, 67 και 89 μετά την τελευταία χορήγηση. Οι νεφροί, το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός, οι μύες και το σημείο της ένεσης (χωρίς δείγμα από την περιοχή γύρω από το σημείο της ένεσης) υποβλήθηκαν σε ανάλυση με χρήση μιας επικυρωμένης μεθόδου LC-MS/MS. Τα αποτελέσματα για τον λιπώδη ιστό πάντως δεν είναι διαθέσιμα. Δεν μπορεί να εξαχθεί χρόνος αναμονής από τη μελέτη, καθώς ανιχνεύτηκαν κατάλοιπα σε τιμές υψηλότερες του ΑΟΚ σε όλους τους ιστούς για τους οποίους ήταν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα στο τελευταίο χρονικό σημείο, δηλαδή στις 89 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση.

Η μελέτη για το Gentaveto-5 (KAK: VMD) διεξήχθη σε χοίρους που ζύγιζαν 3,75 έως 8 kg, οι οποίοι λάμβαναν δόση 5 mg/kg σωματικού βάρους, κάθε 12 ώρες επί 5 ημέρες. Ομάδες των 5 ζώων σφαγιάστηκαν στις 14, 42, 70 και 112 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση. Οι νεφροί, το ήπαρ, το δέρμα+λιπώδης ιστός και τα σημεία της ένεσης υποβλήθηκαν σε ανάλυση για μείωση των καταλοίπων, με χρήση μιας επικυρωμένης μεθόδου HPLC/MS-MS. Δεν συλλέχθηκε δείγμα ελέγχου από την περιοχή γύρω από το σημείο της ένεσης, αλλά υποβλήθηκαν σε ανάλυση 2 σημεία ένεσης ανά ζώο και τα σημεία θεωρήθηκε ότι ήταν επαρκώς κοντά το ένα στο άλλο. Κατά την ημέρα 112 μετά την τελευταία ένεση, δηλαδή στο τελευταίο χρονικό σημείο, όλες οι συγκεντρώσεις ήταν χαμηλότερες του ΑΟΚ. Ο εγκεκριμένος χρόνος αναμονής των 146 ημερών προέκυψε με τη χρήση της εναλλακτικής μεθόδου με διάστημα ασφαλείας 30% και μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής για τον καταναλωτή.

### **Χρόνοι αναμονής για χοίρους**

Για τους χοίρους ως είδος προορισμού, εντοπίστηκαν τρεις μελέτες από τις οποίες μπορούσε να εξαχθεί επαρκώς αξιόπιστος χρόνος αναμονής. Αυτές είναι οι μελέτες που διεξήχθησαν με τα προϊόντα Gentavall 5 mg/ml (KAK: Mevet), Aagent 50 mg/ml solution for injection (KAK: Fatro) και Gentaveto-5 (KAK: VMD). Οι χρόνοι αναμονής είναι αντίστοιχα 44, 66 και 146 ημέρες. Δεν σχετίζονται με την ίδια χρησιμοποιούμενη δοσολογία.

Αξιζει να σημειωθεί ότι ο χρόνος αναμονής των 44 ημερών σε χοιρίδια βάσει της μελέτης με το Gentavall 5 mg/ml (KAK: Mevet) αντιστοιχεί σε πολύ συγκεκριμένες συνθήκες χρήσης (μία εφάπαξ ένεση των 5 mg σε νεογνά).

Εξάγεται το συμπέρασμα ότι οι χρόνοι αναμονής των 44, 66 και 146 ημερών θα πρέπει να ισχύσουν για τα προαναφερόμενα προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν στις αντίστοιχες μελέτες, στον βαθμό που το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι πανομοιότυπο με αυτό που εφαρμόστηκε στη σχετική μελέτη ή συμποσούται σε μικρότερη ή ισοδύναμη δοσολογία σε ό,τι αφορά τη συνολική έκθεση.

Για τα προϊόντα εκείνα που αναφέρονται στην προηγούμενη παράγραφο και τα οποία έχουν μέγιστες συνιστώμενες δόσεις που υπερβαίνουν αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες καταλοίπων, θα πρέπει να ισχύσει η χειρότερη περίπτωση χρόνου αναμονής όπως προκύπτει απευθείας από τα δεδομένα επί των καταλοίπων, δηλαδή οι 146 ημέρες, υπό την προϋπόθεση ότι η συνολική δόση σύμφωνα με τις συστάσεις της ΠΧΠ δεν υπερβαίνει τη συνολική δόση που χορηγήθηκε στη μελέτη και η οποία απέδωσε αυτόν τον χρόνο αναμονής (δηλαδή, 50 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους).

Ο χρόνος αναμονής των 146 ημερών μπορεί επίσης να ισχύσει και σε άλλα προϊόντα, υπό την προϋπόθεση ότι η συνολική δόση σύμφωνα με τις συστάσεις δεν υπερβαίνει τη συνολική δόση που χορηγήθηκε στην αντίστοιχη μελέτη (50 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους). Σημειώνεται ότι η δόση που χρησιμοποιείται στη σχετική μελέτη (50 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους) φαίνεται να καλύπτει όλα τα επί του παρόντος συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα. Μπορεί να θεωρηθεί ότι αυτή η χειρότερη περίπτωση χρόνου αναμονής καλύπτει επαρκώς τις πιθανές επιδράσεις που προκύπτουν από διαφορές στη σύνθεση των προϊόντων. Πράγματι, είναι εμφανές από τις διαθέσιμες συνθέσεις των προϊόντων ότι τα προϊόντα έχουν πολύ παρόμοιες συνθέσεις, περιλαμβανομένων συνήθων συντηρητικών και συστημάτων ρυθμιστικών διαλυμάτων, τα οποία δεν

είναι πιθανόν να επηρεάσουν τον ρυθμό απορρόφησης και τα οποία παρίστανται σε πολύ μικρές σχετικές ποσότητες. Επιπροσθέτως, ο χρόνος κατά τη διάρκεια του οποίου πραγματοποιείται η μείωση είναι πολύ μεγάλος και όλα τα προϊόντα που αφορά αυτή η παραπομπή είναι υδατικά διαλύματα.

Στην περίπτωση των χοίρων, όλοι οι χρόνοι αναμονής που προσδιορίστηκαν αφορούσαν μέγιστο όγκο ένεσης 1 ml, για συγκέντρωση 50 mg/ml, και δεν τεκμαίρονται απευθείας είτε για μεγαλύτερους όγκους είτε για μεγαλύτερες δόσεις ανά σημείο ένεσης. Ως εκ τούτου, ο όγκος της ένεσης θα πρέπει να περιορίζεται σε μέγιστο όγκο 1 ml ανά σημείο ένεσης ή σε 50 mg γενταμικίνης ανά σημείο ένεσης για τα προϊόντα με περιεκτικότητα που υπερβαίνει τα 50 mg γενταμικίνης ανά ml.

### **Δεδομένα μείωσης καταλοίπων στο γάλα βοοειδών**

Η μόνη μείωση καταλοίπων σε γάλα αγελάδας παρέχεται με το Aagent 50 mg/ml solution for injection (KAK: Fatro), αν και το προϊόν δεν είναι εγκεκριμένο για χρήση σε αγελάδες που θηλάζουν. Η μελέτη θεωρείται από τον KAK ως πιλοτική μελέτη και συμμετείχαν σε αυτήν μόνο 8 ζώα. Το κατάλοιπο που μετρήθηκε (η γενταμικίνη) δεν αντιστοιχούσε στο θεσπισμένο κατάλοιπο-δείκτη, ενώ τα διαθέσιμα δεδομένα δεν ήταν επαρκή για να καταστεί δυνατή η επαλήθευση της εγκυρότητας της αναλυτικής μεθόδου HPLC-MS/MS. Η δόση που χορηγήθηκε ήταν 4 mg/kg σωματικού βάρους άπαξ ημερησίως για διάρκεια 5 ημερών. Οι συγκεντρώσεις καταλοίπων στο γάλα προσδιορίστηκαν 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 και 96 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση. Ο μικρός αριθμός των ζώων και των σημείων δεδομένων δεν επέτρεψε την ανάλυση των αποτελεσμάτων με χρήση των στατιστικών μεθόδων TTSC (χρόνος έως την ασφαλή συγκέντρωση) ή SCLR (ασφαλείς συγκεντρώσεις, βάσει γραμμικής παλινδρόμησης και με πρόβλεψη για μετρήσεις κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης), σύμφωνα με την κατευθυντήρια σημείωση της CVMP για τον προσδιορισμό των χρόνων αναμονής για το γάλα (EMA/CVMP/473/98)<sup>3</sup>. Η μέθοδος SCPM (ασφαλείς συγκεντρώσεις, βάσει δεδομένων ανά χρονικό σημείο, με πρόβλεψη για δεδομένα κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης) κατέληξε σε υπολογιζόμενο χρόνο αναμονής διάρκειας 72 ωρών, που αντιστοιχεί στα πρώτα χρονικά σημεία όπου όλες οι συγκεντρώσεις είναι χαμηλότερες από το ΑΟΚ, αν και τα κατάλοιπα ήταν χαμηλότερα από το ΑΟΚ στα 7 από τα 8 ζώα στις 48 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση. Γενικά, τα δεδομένα από τη μελέτη αυτή δεν θεωρήθηκαν επαρκή για τον σκοπό της εξαγωγής χρόνου αναμονής για το γάλα.

Στη μελέτη καταλοίπων στο γάλα που περιγράφεται στην ευρωπαϊκή δημόσια έκθεση αξιολόγησης ανώτατου ορίου καταλοίπων (EPMAR) της CVMP για τη γενταμικίνη (EMA/CVMP/619817/2015)<sup>4</sup>, πέντε αγελάδες που θηλάζαν έλαβαν θεραπεία με επαναλαμβανόμενες ενδομυϊκές δόσεις γενταμικίνης των 4 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 3 ημέρες. Τα δείγματα γάλακτος συλλέχθηκαν έως και 90 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση. Τα κατάλοιπα γενταμικίνης στους βρώσιμους ιστούς και στο γάλα προσδιορίστηκαν μέσω μικροβιολογικής δοκιμασίας, με όριο ποσοτικοποίησης τα 50 µg/kg (1/2 ΑΟΚ). Δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση κανενός αντιμικροβιακού δραστικού καταλοίπου σε κανένα δείγμα γάλακτος που συλλέχθηκε, γεγονός που υποδεικνύει μια συνολικά πολύ ταχεία μείωση.

Κρίνεται σκόπιμη η επιλογή μιας πρακτικής προσέγγισης, η οποία αποσκοπεί στη διατήρηση της διαθεσιμότητας του προϊόντος στις αγελάδες που θηλάζουν με παράλληλη εγγύηση της ασφάλειας των καταναλωτών. Η προσέγγιση εφαρμόζεται στον μέγιστο χρόνο αναμονής που έχει εγκριθεί επί του παρόντος, δηλαδή 7 ημέρες, σε όλα τα προϊόντα που έχουν τις αγελάδες που θηλάζουν ως είδος στόχο. Αυτός ο χρόνος αναμονής περικλείει ένα ευρύ περιθώριο ασφαλείας αναφορικά με τα διαθέσιμα δεδομένα.

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

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

## Γενικές παρατηρήσεις

Βάσει των πληροφοριών που τέθηκαν στη διάθεση της CVMP, προκύπτει ότι υπάρχουν αρκετά προϊόντα για τα οποία οι δοσολογικές οδηγίες που παρέχονται με τις πληροφορίες προϊόντος είναι ασαφείς. Αποτελεί ευθύνη της κάθε εθνικής αρμόδιας αρχής να εφαρμόσει τις συστάσεις αυτής της γνωμοδότησης βάσει της συνιστώμενης μέγιστης δόσης σύμφωνα με την εγκεκριμένη ΠΧΠ και να λάβει μέτρα στην περίπτωση που οι συστάσεις στις πληροφορίες προϊόντος δεν μπορούν να ερμηνευτούν σωστά.

Θεωρείται ότι η ενδοφλέβια οδός δεν είναι πιθανόν να οδηγήσει σε υψηλότερα επίπεδα καταλοίπων σε σύγκριση με την ενδομυϊκή οδό και, κατά συνέπεια, οι χρόνοι αναμονής που προέκυψαν βάσει της υποδόριας χορήγησης μπορούν επίσης να συνιστώνται για ενδοφλέβια χορήγηση. Ωστόσο, η υποδόρια οδός δεν θα πρέπει να συνιστάται πλέον για τα βοοειδή και τους χοίρους, καθώς η κινητική της μείωσης από το σημείο της ένεσης παραμένει άγνωστη και ενδεχομένως είναι περιοριστική.

Το ίδιο σκεπτικό που χρησιμοποιείται ως βάση για τους χρόνους αναμονής των προϊόντων που περιέχουν γενταμικίνη ως τη μοναδική δραστική ουσία μπορεί επίσης να εφαρμοστεί στη γενταμικίνη σε συνδυασμό με τριμεθοπρίμη και σουλφαδιμεθοξίνη. Πράγματι, δεδομένης της εξαιρετικά παρατεταμένης παραμονής της γενταμικίνης στους ιστούς, γεγονός το οποίο δεν ισχύει για τις άλλες ουσίες στα προϊόντα συνδυασμού, και λαμβανομένων υπόψη των χρόνων αναμονής που είναι γενικά εγκεκριμένοι για τα προϊόντα που περιέχουν τριμεθοπρίμη και σουλφοναμίδες, δεν υπάρχει λόγος να αναμένεται κάποια μακροχρόνια επίδραση στα κατάλοιπα λόγω της αλληλεπίδρασης.

Τέλος, ένας επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας εντός ενός ορισμένου χρονικού πλαισίου είναι πολύ πιθανόν να οδηγήσει σε συσσώρευση καταλοίπων γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και ενδεχομένως στα σημεία της ένεσης στα ζώα που έλαβαν θεραπεία, και συνεπώς θα πρέπει να καταστεί σαφές στις πληροφορίες προϊόντος ότι οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

## 3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Σε αυτήν τη διαδικασία παραπομπής δεν αξιολογήθηκε η ποιότητα, η ασφάλεια των ζώων προορισμού, η ασφάλεια του χρήστη, ο περιβαλλοντολογικός κίνδυνος και η αποτελεσματικότητα.

Οι χρόνοι αναμονής για τα βοοειδή (κρέας και γάλα) και τους χοίρους θα πρέπει να τροποποιηθούν σύμφωνα με τις συστάσεις ώστε να παρασχεθεί εγγύηση της ασφάλειας των καταναλωτών.

Η υποδόρια οδός δεν θα πρέπει να συνιστάται πλέον για τα βοοειδή και τους χοίρους, καθώς η κινητική της μείωσης από το σημείο της ένεσης παραμένει άγνωστη και ενδεχομένως είναι περιοριστική.

Θα πρέπει να προστεθεί μια προειδοποιητική πρόταση στις πληροφορίες προϊόντος όπου να συνιστάται ότι οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα που υποβάλλονται στην παρούσα διαδικασία κρίθηκε θετική, υπό την επιφύλαξη των συνιστώμενων τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος (βλ. παράρτημα III).

## **Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Εκτιμώντας ότι

- βάσει των δεδομένων μείωσης των καταλοίπων σε βοοειδή και χοίρους, η CVMP έκρινε ότι οι χρόνοι αναμονής για βοοειδή (κρέας και γάλα) και χοίρους θα πρέπει να τροποποιηθούν ώστε να παρασχεθεί εγγύηση της ασφάλειας των καταναλωτών
- απουσία δεδομένων μείωσης των καταλοίπων για την υποδόρια οδό χορήγησης, η CVMP έκρινε ότι η υποδόρια οδός θα πρέπει να αφαιρεθεί για τα βοοειδή και τους χοίρους από τις πληροφορίες προϊόντος
- ένας επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας εντός ενός ορισμένου χρονικού πλαισίου είναι πολύ πιθανόν να οδηγήσει σε συσσώρευση καταλοίπων γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και ενδεχομένως στα σημεία της ένεσης στα ζώα που έλαβαν θεραπεία, η CVMP έκρινε ότι θα πρέπει να προστεθεί μια προειδοποιητική πρόταση στις πληροφορίες προϊόντος όπου να συνιστάται ότι οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται
- η CVMP έκρινε ότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα που υποβάλλονται στην παρούσα διαδικασία παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος.

η CVMP εισηγήθηκε μεταβολές στις άδειες κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γενταμικίνη υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για χορήγηση σε βοοειδή και χοίρους (βλ. παράρτημα I) προκειμένου να τροποποιηθούν οι περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης σύμφωνα με τις συνιστώμενες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος κατά τα οριζόμενα στο παράρτημα III.

## **Παράρτημα ΙΙΙ**

**Τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

## **A. Για το Agent 50 mg/ml που παρατίθεται στο παράρτημα I (Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας: Fatro S.p.A.)**

Όπου η μέγιστη συνολική δόση, όπως συνιστάται στις πληροφορίες προϊόντος, δεν υπερβαίνει τα 12 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους σε βοοειδή και χοίρους, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ακόλουθη διατύπωση:

### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

#### **4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε μόσχους και χοιρίδια.

Στους χοίρους να μην χορηγείται ποσότητα μεγαλύτερη από 1 ml ανά σημείο ένεσης.

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

#### **4.11 Χρόνος(οι) αναμονής**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Μόσχοι:

Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χρήση: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 103 ημέρες.

Χοιρίδια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 66 ημέρες.

### **Επισήμανση:**

#### **7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε μόσχους και χοιρίδια.

#### **8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Μόσχοι:

ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 103 ημέρες.

Χοιρίδια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 66 ημέρες.

### **Φύλλο οδηγιών χρήσης:**

#### **8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε μόσχους και χοιρίδια.

Στους χοίρους να μην χορηγείται ποσότητα μεγαλύτερη από 1 ml ανά σημείο ένεσης.

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

## **10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

### Μόσχοι:

Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χρήση: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 103 ημέρες.

### Χοιρίδια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 66 ημέρες.

## **B. Για το Genta-ject 10% που παρατίθεται στο παράρτημα I (Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας: Dopharma Research B.V.)**

Όπου τα βοοειδή ή/και οι χοίροι έχουν ήδη εγκριθεί ως είδη προορισμού και υπό την προϋπόθεση ότι η μέγιστη συνολική δόση, όπως συνιστάται στις πληροφορίες προϊόντος, δεν υπερβαίνει τα 12 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους στα βοοειδή και τα 50 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους στους χοίρους, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ακόλουθη διατύπωση ανάλογα με το σχετικό είδος:

### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

#### **4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή και χοίρους.

Στους χοίρους να μην χορηγείται ποσότητα μεγαλύτερη από 50 mg γενταμικίνης ανά σημείο ένεσης.

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

#### **4.11 Χρόνος(οι) αναμονής**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Βοοειδή:

Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χρήση: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 139 ημέρες.

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 146 ημέρες.

### **Επισήμανση:**

#### **7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή και χοίρους.

#### **8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Βοοειδή:

ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 139 ημέρες.

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 146 ημέρες.

### **Φύλλο οδηγιών χρήσης:**

#### **8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή και χοίρους.

Στους χοίρους να μην χορηγείται ποσότητα μεγαλύτερη από 50 mg γενταμικίνης ανά σημείο ένεσης.

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.



## **10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Βοοειδή:

Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χρήση: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 139 ημέρες.

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 146 ημέρες.

## **Γ. Για το Gentavall 5 mg/ml που παρατίθεται στο παράρτημα Ι (Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας: Mevet S.A.U.)**

Όπου η μέγιστη συνολική δόση, όπως συνιστάται στις πληροφορίες προϊόντος, δεν υπερβαίνει τα 5 mg βάσης γενταμικίνης ανά ζώο σε χοίρους, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ακόλουθη διατύπωση:

### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

#### **4.11 Χρόνος(οι) αναμονής**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Χοιρίδια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 44 ημέρες.

### **Επισήμανση:**

<b>8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ</b>
---------------------------

Χοιρίδια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 44 ημέρες.

### **Φύλλο οδηγιών χρήσης:**

#### **10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Χοιρίδια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 44 ημέρες.

## **Δ. Για το Gentaveto-5 (50 mg/ml) που παρατίθεται στο παράρτημα Ι (Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας: V.M.D. n.v.)**

Όπου η μέγιστη συνολική δόση, όπως συνιστάται στις πληροφορίες προϊόντος, δεν υπερβαίνει τα 50 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους σε χοίρους, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ακόλουθη διατύπωση:

### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

#### **4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

Στους χοίρους να μην χορηγείται ποσότητα μεγαλύτερη από 1 ml ανά σημείο ένεσης.

#### **4.11 Χρόνος(οι) αναμονής**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 146 ημέρες.

### **Επισήμανση:**

<b>7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ</b>
---

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

<b>8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ</b>
---------------------------

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 146 ημέρες.

### **Φύλλο οδηγιών χρήσης:**

#### **8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

Στους χοίρους να μην χορηγείται ποσότητα μεγαλύτερη από 1 ml ανά σημείο ένεσης.

#### **10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 146 ημέρες.

## **E. Για το Gentamicin Bremer Pharma που παρατίθεται στο παράρτημα I (Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας: Bremer Pharma GmbH)**

Όπου η μέγιστη συνολική δόση, όπως συνιστάται στις πληροφορίες προϊόντος, είναι έως και 80 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους σε βοοειδή, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ακόλουθη διατύπωση:

### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

#### **4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή.

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

#### **4.11 Χρόνος(οι) αναμονής**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Βοοειδή:

Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χρήση: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 228 ημέρες.

### **Επισήμανση:**

<b>7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ</b>
---

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή.

<b>8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ</b>
---------------------------

Βοοειδή:

ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 228 ημέρες.

### **Φύλλο οδηγιών χρήσης:**

#### **8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή.

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

#### **10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Βοοειδή:

Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χρήση: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 228 ημέρες.

**ΣΤ. Για όλα τα άλλα προϊόντα που παρατίθενται στο παράρτημα Ι και για τα οποία οι συνιστώμενες συνολικές δόσεις δεν υπερβαίνουν τα 24 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους για βοοειδή και τα 50 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους για χοίρους**

Όπου τα βοοειδή ή/και οι χοίροι έχουν ήδη εγκριθεί ως είδη προορισμού και υπό την προϋπόθεση ότι η μέγιστη συνολική δόση της γενταμικίνης, όπως συνιστάται στις πληροφορίες προϊόντος, δεν υπερβαίνει τα 24 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους στα βοοειδή και τα 50 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους στους χοίρους, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ακόλουθη διατύπωση ανάλογα με το σχετικό είδος:

## **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

### **4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή και χοίρους.

Για προϊόντα με περιεκτικότητα έως και 50 mg γενταμικίνης ανά ml: Στους χοίρους να μην χορηγείται ποσότητα μεγαλύτερη από 1 ml ανά σημείο ένεσης.

Για προϊόντα με περιεκτικότητα που υπερβαίνει τα 50 mg γενταμικίνης ανά ml: Στους χοίρους να μην χορηγείται ποσότητα μεγαλύτερη από 50 mg γενταμικίνης ανά σημείο ένεσης.

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

### **4.11 Χρόνος(οι) αναμονής**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Βοοειδή:

Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χρήση: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 192 ημέρες.

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 146 ημέρες.

## **Επισήμανση:**

### **7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή και χοίρους.

### **8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Βοοειδή:

ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 192 ημέρες.

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 146 ημέρες.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης:

### 8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή και χοίρους.

Για προϊόντα με περιεκτικότητα έως και 50 mg γενταμικίνης ανά ml: Στους χοίρους να μην χορηγείται ποσότητα μεγαλύτερη από 1 ml ανά σημείο ένεσης.

Για προϊόντα με περιεκτικότητα που υπερβαίνει τα 50 mg γενταμικίνης ανά ml: Στους χοίρους να μην χορηγείται ποσότητα μεγαλύτερη από 50 mg γενταμικίνης ανά σημείο ένεσης.

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

### 10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Βοοειδή:

Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χρήση: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 192 ημέρες.

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 146 ημέρες.

**Z. Για τα προϊόντα που παρατίθενται στο παράρτημα I και για τα οποία η συνιστώμενη συνολική δόση είναι μεταξύ των 24 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους και των 50 mg βάσης γενταμικίνης ανά kg σωματικού βάρους για βοοειδή**

## **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

### **4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή.

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

### **4.11 Χρόνος(οι) αναμονής**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Βοοειδή:

Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χρήση: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 214 ημέρες.

## **Επισήμανση:**

<b>7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ</b>
---

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή.

<b>8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ</b>
---------------------------

Βοοειδή:

ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 214 ημέρες.

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης:**

### **8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή.

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

### **10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Βοοειδή:

Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χρήση: Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 214 ημέρες.

## **H. Για τα προϊόντα που παρατίθενται στο παράρτημα I και για τα οποία οι αγελάδες που θηλάζουν έχουν ήδη εγκριθεί ως είδος προορισμού**

### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

#### **4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή.

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

#### **4.11 Χρόνος(οι) αναμονής**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Βοοειδή:

Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χρήση:

Κρέας και εδώδιμο ιστοί: *όπως συνιστάται στις σχετικές παραγράφους του παραρτήματος III παραπάνω.*

Γάλα: 7 ημέρες.

### **Επισήμανση:**

#### **7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή.

#### **8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Βοοειδή:

ενδομυϊκώς, ενδοφλεβίως:

Κρέας και εδώδιμο ιστοί: *όπως συνιστάται στις σχετικές παραγράφους του παραρτήματος III παραπάνω.*

Γάλα: 7 ημέρες.

### **Φύλλο οδηγιών χρήσης:**

#### **8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε υποδόρια χρήση σε βοοειδή.

Οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

#### **10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Λόγω της συσσώρευσης της γενταμικίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο σημείο της ένεσης, οποιοσδήποτε επαναλαμβανόμενος κύκλος θεραπείας κατά τη διάρκεια του χρόνου αναμονής πρέπει να αποφεύγεται.

Βοοειδή:

Ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χρήση:

Κρέας και εδώδιμο ιστοί: *όπως συνιστάται στις σχετικές παραγράφους του παραρτήματος III παραπάνω.*



Γάλα: 7 ημέρες.