

I lisa

Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside ja müügiloa taotlejate/hoidjate loetelu liikmesriikides

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised, vasikad, sead, hobused, varsad, koerad, kassid	subkutaanne, intramuskulaarne, aeglane intravenoosne
Belgia	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused, koerad, kassid	subkutaanne, intramuskulaarne, aeglane intravenoosne
Belgia	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	sead	intramuskulaarne
Belgia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised (vasikad)	intramuskulaarne
Bulgaaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, sead, koerad, kassid	intramuskulaarne, subkutaanne, intravenoosne

Bulgaaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamütsiin	40 mg/ml	süstelahus	veised, sead, koerad, kassid	intramuskulaarne, subkutaanne, intravenoosne
Bulgaaria	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, vasikad, sead	intramuskulaarne
Bulgaaria	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор / GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamütsiin	40 mg/ml	süstelahus	vasikad, sead, koerad, kassid	intramuskulaarne, subkutaanne
Horvaatia	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamütsiin	80 mg/ml	süstelahus	veised, hobused (v.a toidloomad), sead, koerad, kassid	intramuskulaarne (veised, sead), intravenoosne (hobused), subkutaanne (koerad, kassid)
Horvaatia	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamütsiin	80 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused, koerad, kassid	intramuskulaarne, subkutaanne

Küpros	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.	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	kuni ühekuused vasikad ja põrsad	intramuskulaarne, subkutaanne, aeglane intravenoosne
Küpros	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamütsiin	85.0 mg/ml	süstelahus	veised, koerad, kassid	intramuskulaarne, subkutaanne, aeglane intravenoosne
Tšehhi Vabariik	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	vasikad, varsad ja põrsad (ühekuused)	intramuskulaarne, subkutaanne, aeglane intravenoosne
Tšehhi Vabariik	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamütsiin	81 mg/ml	süstelahus	vasikad, sead, koerad	intramuskulaarne, intravenoosne
Eesti	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused	intramuskulaarne

Eesti	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, sead	intramuskulaarne
Eesti	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	vasikad, koerad	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne
Eesti	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	vasikad, koerad	intramuskulaarne, intravenoosne
Prantsusmaa	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamütsiin	40000 UI/ml	süstelahus	vasikad, koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne
Prantsusmaa	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamütsiin	40000 UI/ml	süstelahus	vasikad	intramuskulaarne, intravenoosne
Prantsusmaa	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamütsiin	40000 UI/ml	süstelahus	vasikad, koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne

Prantsusmaa	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamütsiin	50000 UI/ml	süstelahus	vasikad, põrsad	intramuskulaarne
Saksamaa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused (v.a toiduloomad), koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne
Saksamaa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused (v.a toiduloomad), koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne
Saksamaa	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused (v.a toiduloomad), koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne
Saksamaa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused (v.a toiduloomad), koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne
Saksamaa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused (v.a toiduloomad), koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne

Saksamaa	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamütsiin	85 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused (v.a toiduloomad), koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne
Saksamaa	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised, koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne
Saksamaa	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised, sead, koerad, kassid, lemmiklinnud	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne
Kreeka	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	vasikad, koerad, kassid	intramuskulaarne
Kreeka	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	vasikad, sead, koerad	intramuskulaarne
Ungari	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised, sead, koerad	veised, sead: intramuskulaarne koerad: intramuskulaarne või subkutaanne
Iirimaa	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised	intramuskulaarne

Itaalia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	vasikad, põrsad (1. elukuul)	intramuskulaarne, subkutaanne, aeglane intravenoosne
Itaalia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	vasikad, põrsad (1. elukuul)	intramuskulaarne, subkutaanne, aeglane intravenoosne
Itaalia	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	vasikad, põrsad, koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, endoperitoneaalne
Läti	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused, koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne
Läti	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamütsiin	85 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused, koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne
Läti	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, hobused, koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne

Läti	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused, koerad	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne
Läti	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetopriim gentamütsiin sulfaat sulfadimetok siin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused, koerad, kassid	intramuskulaarne
Läti	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised, koerad, kassid	intramuskulaarne, subkutaanne, aeglane intravenoosne
Läti	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised, sead, koerad	intramuskulaarne, subkutaanne, aeglane intravenoosne
Läti	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, hobused, koerad, kassid	intramuskulaarne, subkutaanne, aeglane intravenoosne
Leedu	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, sead, hobused, koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne

Leedu	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, vasikad, sead, pörsad, hobused, koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne
Leedu	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamütsiin	85 mg/ml	süstelahus	veised, vasikad, sead, pörsad, võõrdepörsad, hobused, varsad, koerad, kassid	intramuskulaarne, intravenoosne, subkutaanne
Leedu	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, vasikad, sead	intramuskulaarne
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	kuni 13- nädalased vasikad	intramuskulaarne
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetopriim gentamütsiin sulfadimetok siin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	süstelahus	veised, sead	intramuskulaarne
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamütsiin	40 mg/ml	süstelahus	veised, vasikad, sead, pörsad	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne

Portugal	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamütsiin	40 mg/ml	süstelahus	veised, hobused, koerad, kassid	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne
Portugal	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised, sead, koerad, kassid	intramuskulaarne, subkutaanne (ainult koerad)
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	gentamütsiin	40 mg/ml	süstelahus	veised (vasikad), sead (põrsad), linnud (noorkanad, kalkunid), koerad, kassid	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne
Rumeenia	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	vasikad, põrsad, koerad, kassid	intramuskulaarne
Rumeenia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, sead	intravenoosne, intramuskulaarne, subkutaanne

Rumeenia	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	veised, sead, koerad, kassid	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne, subkutaanne
Slovakkia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	vasikad ja põrsad 1. elukuul, hobused (v.a toiduloomad)	intramuskulaarne, subkutaanne, aeglane intravenoosne
Sloveenia	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	gentamütsiin	80 mg/ml	süstelahus	veised, sead, koerad, kassid	intramuskulaarne
Hispaania	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamütsiin	40 mg/ml	süstelahus	veised (kuni 250 kg vasikad), hobused (v.a toiduloomad)	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne
Hispaania	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamütsiin	40 mg/ml	süstelahus	veised (kuni 250 kg vasikad), hobused (v.a toiduloomad), koerad, kassid	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne

Hispaania	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamütsiin	40 mg/ml	süstelahus	veised (kuni 250 kg vasikad), hobused (v.a toiduloomad), koerad, kassid	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne
Hispaania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamütsiin	40 mg/ml	süstelahus	veised (kuni 250 kg vasikad), hobused (v.a toiduloomad), koerad, kassid	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne
Hispaania	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamütsiin	80 mg/ml	süstelahus	veised (kuni 250 kg vasikad), hobused (v.a toiduloomad), koerad, kassid	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne
Hispaania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamütsiin	40 mg/ml	süstelahus	veised (kuni 250 kg vasikad), hobused (v.a toiduloomad), koerad, kassid	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne
Hispaania	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamütsiin	60 mg/ml	süstelahus	veised (kuni 250 kg vasikad), hobused (v.a toiduloomad), koerad	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne

Hispaania	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamütsiin	40 mg/ml	süstelahus	veised (kuni 250 kg vasikad), sead (piimapõrsad), hobused (v.a toiduloomad), koerad, kassid	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne
Hispaania	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	vasikad (kuni 13- nädalased)	intramuskulaarne
Hispaania	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	vasikad (kuni 13- nädalased)	intramuskulaarne
Hispaania	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamütsiin	5 mg/ml	süstelahus	põrsad, koerad, kassid	intramuskulaarne
Hispaania	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamütsiin	50 mg/ml	süstelahus	veised (kuni 250 kg vasikad)	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne
Madalmaad	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamütsiin	100 mg/ml	süstelahus	kuni 13- nädalased vasikad	intramuskulaarne

II lisa

Teaduslikud järeldused ja ravimi omaduste kokkuvõtte muutmise alused

Gentamütsiini sisaldavate veistele ja sigadele süstelahusena manustatavate veterinaarravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Gentamütsiin on aminoglükosiidantibiootikum, mis on näidustatud mitmesuguste bakteriaalsete infektsioonide raviks. Tavaliselt kasutatakse seda sulfaatsoolana. Veterinaarmeditsiinis kasutatakse gentamütsiini peamiselt veistele, sigadele, hobustele, kassidele ja koertele manustatava süstelahusena.

Pärast seda, kui Belgia ravimite ja tervisetoodete föderaalametile esitati muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 1 alusel müügiloa taotlus (geneerilise ravimi müügiloa taotlus), ilmnas, et puuduvad ravimipõhised jääkide andmed, mis toetaksid Saksamaal heaks kiidetud võrdlusravimi Genta 100 mg/ml jaoks kehtivaid veise- ja sealihaga ning söödavate kudede keeluaega. Andmete põhjal, mis on kättesaadavad veterinaarravimite komitee Euroopa avalikus ravimijääkide piirnormide hindamise aruandes gentamütsiini kohta (EMA/MRL/803/01)¹, ei olnud Belgial võimalik kinnitada, et veiste 95-päevane ja sigade 60-päevane keeluaeg on ohutud. Lisaks tõendavad Belgias kättesaadavad võrreldavate ravimite andmed selgesti, et ravimijääkide sisaldus võib kavandatud keeluaegade jooksul ületada piirnorme. Seega leidis Belgia, et võrdlusravimi Genta 100 mg/ml (müügiloa hoidja: CP-Pharma) ning järelikult ka selle geneerilise ravimi Emdogent 100 (taotleja: Emdoka) keelujad ei taga tarbijaohutust.

Belgia märkis ka, et gentamütsiini sisaldavatele veterinaarravimitele, mida manustatakse süstelahusena veistele ja sigadele, on Euroopa Liidus kehtestatud eri keelujad: näiteks veiselihale ja söödavatele kudedele 28–210 päeva; lehmapiimale 2–7 päeva, mõne ravimi korral märkega „Mitte kasutada toidupiimalehmadel“; ning sealihale ja söödavatele kudedele 28–150 päeva.

Sel põhjusel algatas Belgia 8. jaanuaril 2016 direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 kohase menetluse gentamütsiini sisaldavate veterinaarravimite kohta, mida manustatakse veistele ja sigadele süstelahusena. Veterinaarravimite komiteel paluti läbi vaadata kõik olemasolevad jääkide kadumise andmed ning soovitada veiste (liha ja piima) ja sigade keelujad.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Jääkide kadumine veiselihases ja söödavates kudedes

Kõigis esitatud ravimijääkide kadumise uuringutes kasutati gentamütsiini intramuskulaarselt süstitava vesilahusena.

Vasikate kohta esitati headele laboritavadele vastav uuring ravimi Aagent 50 mg/ml solution for injection kohta (müügiloa hoidja: Fatro). Uuringu ülesehitus oli kooskõlas kehtivate standarditega. Uuring toimus alla 1-kuustel vasikatel. 5 loomast koosnevat rühmi raviti annusega 4 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) üks kord ööpäevas kolme päeva jooksul ning loomad tapeti 30., 40., 50., 60., 70., 80. ja 90. päeval pärast viimast manustamiskorda. Neere, maksa, rasv- ja lihaskude ning süste kohta (täpset süste kohta ja ümbritsevat kudet) analüüsiti valideeritud HPLC/MS-MS-meetodiga. Kõigi kudede tulemuste analüüsimise põhjal saadi maksimaalseks keelujaks 103 päeva, mille aluseks oli jääkide

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

kadumine maksast ja mis saadi veterinaarravimite komitee suunistes keeluaegade ühtlustamise kohta (EMEA/CVMP/036/95)² oleva statistilise meetodi abil.

Ravimit Aagent 50 mg/ml solution for injection uuriti ka täiskasvanud veistel jääkide kadumise uuringutes. Uuring vastab headele laboritavadele ja müügiloa hoidja (Fatro) peab seda esialgseks uuringuks. Süstekoha ümbrusest kontrollproovi ei võetud. Mõõdetud jääk (gentamütsiin) ei olnud markerjääk ning HPLC-MS/MS-meetodi kvantifitseerimise alampiir (LLOQ) oli sama suur kui lihas- ja rasvkoe jääkide piirnorm. Stabiilsusandmeid ei esitatud. Uuring toimus 4 loomast koosnevatel rühmadel, kellele manustati annust 4 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul ning kes tapeti 12., 35., 40. ja 70. päeval pärast viimast manustamiskorda. Analüüsiti neere, maksa, rasv- ja lihaskude ning süstekohta. Viimases ajapunktis (70. päeval) oli gentamütsiini kontsentratsioon kõigis maksa- ja neeruproovides veel jääkide piirnormidest suurem, kusjuures mõni väärtus ületas jääkide piirnormi neerus üle 2 korra ja maksas üle 3 korra. Nende andmete põhjal ei saa määrata usaldusväärset keeluaega.

Esitati headele laboritavadele vastav uuring, mis toimus ravimiga Gentamicina 4% solucion inyectabile (kehtib ka ravimitele Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml ja Purmicina 40 mg/ml; müügilubade hoidjad: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven ja Cenavisa). Uuring vastab kehtivatele standarditele, kuigi rasv- ja lihaskude (peale süstekoha) ei analüüsitud. Arvestades gentamütsiini jääkide kadumise kohta olemasolevaid üldandmeid, on teada, et rasv- ja lihaskude (v.a süstekohana kasutatud lihaskude) ei ole keeluaaja pikkuse määramist piiravad koed. Uuring toimus 6–7-kuustel mäletsevatel vasikatel. 4 loomast koosnevaid rühmi raviti annusega 4 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) iga 12 tunni järel 3 päeva jooksul ning loomad tapeti 80., 100., 130. ja 170. päeval pärast viimast manustamiskorda. Neere, maksa ja süstekohta (täpset süstekohta ja ümbritsevat kude) analüüsiti valideeritud HPLC/MS-MS-meetodiga. Kõigi kudede tulemuste analüüsimisel saadi maksimaalseks keeluajaks 192 päeva, mille aluseks oli jääkide kadumine maksast ja mis arvutati statistilise meetodiga.

Esitati veel üks uuring vasikate kohta seoses ravimiga Vetrigen (müügiloa hoidja: Ceva Sante Animale), kuid see ei vasta headele laboritavadele. Uuring toimus ligikaudu 50–60 kg mittermäletsevatel loomadel. Ainult 3 loomast koosnevaid rühmi raviti annusega 4 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) iga 12 tunni järel 4,5 päeva jooksul (9 süstet) ning loomad tapeti 15. ja 60. päeval pärast viimast manustamiskorda. Neere, maksa, rasv- ja lihaskude ning süstekohta (süstekoha ümbruse kontrollproovi ei võetud) analüüsiti mikrobioloogilise meetodiga, mille kohta ei ole adekvaatseid valideerimisandmeid. Viimases ajapunktis (60. päeval) oli jääkide sisaldus neerus ja maksas jääkide piirnormist väiksem, kuid rasv- ja lihaskoe ning eriti süstekoha kohta ei saa teha kindlaid järeldusi, sest seonduv tundlikkuspiir oli jääkide piirnormist kaks korda suurem. Kokkuvõttes ei ole selle uuringu põhjal võimalik tuletada keeluaega.

Esitati headele laboritavadele vastav uuring ravimiga Genta-ject 10% (müügiloa hoidja: Dopharma). Uuring vastab kehtivatele standarditele, kuigi analüüsimeetod oli mikrobioloogiline ja süstekoha ümbruse kontrollproovi ei võetud (samal analüüsiti igal loomal kaht süstekohta, üht kummalgi küljel). Mikrobioloogiline analüüsimeetod oli adekvaatselt valideeritud. Uuring toimus ligikaudu 3-kuustel mittermäletsevatel vasikatel, keda toideti uuringu jooksul tahke söödaga. 4 loomast koosnevaid rühmi raviti annusega 2 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) iga 12 tunni järel 3 päeva jooksul ning loomad tapeti 76., 90., 104. ja 126. päeval pärast viimast manustamiskorda. Analüüsiti neere, maksa, lihas- ja rasvkude ning süstekohta. Statistilist meetodit ei olnud võimalik kasutada, sest kõigi söödavate kudede kohta ei olnud piisavalt andmepunkte. Neerude kohta saadud andmete puhul kasutati alternatiivmeetodit ja 10% ohutusvaruga saadi keeluaaja pikkuseks 139 päeva.

² 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

Ravimeid Forticine Solution 1% ja 4% (müügiloa hoidja: Vetoquinol) uuriti ühes põhiuuringus, mis keskendus neerule, maksale ja lihaskoele ning kus kasutati 1% lahust, ning pärast plasma-bioekvivalentsuse tõendamist 1% tugevuse suhtes ühes kinnitavas uuringus, kus kasutati 4% lahust ja analüüsiti ainult süstekohta. Mõlemad uuringud toimusid kuni 1,5-kuustel eeldatavalt mittemäletsevatel vasikatel. Need uuringud kas ei vastanud headele laboritavadele või ei olnud see teada.

Põhiuuringus manustati üks kord annus 4 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) ja seejärel tehti 3 süstet annusega 2 mg/kg iga 12 tunni järel. Analüüsimiseks kasutati vedelik-vedelik-kromatograafiat koos fluoromeetrilise tuvastamisega, kuid meetodi valiidsust tõendavad andmed ei ole kättesaadavad. Samuti jälgiti ainult 3 gentamütsiini markerjäägi komponenti soovitatud 4st. Korruga tapeti ainult 2 looma (ajapunktides 14 tundi, 7 päeva, 14 päeva ja 28 päeva). Et kvantifitseerimise alampiir on ebaselge ja see võib ületada vastavad jääkide piirnormid, ei ole võimalik teha järeldusi jääkide sisalduse kohta lihaskoes ja maksas. Neerus oli viimases ajapunktis (28 päeva pärast viimast manustamiskorda) kõigi jääkide kontsentratsioon alla kehtiva jääkide piirnormist, ehkki sellele suhteliselt lähedal (vastavalt 680 ja 700 µg/kg). Kokkuvõttes ei ole selle uuringu põhjal võimalik tuletada keeluaega.

Süstekohtade kinnitavas uuringus ei analüüsitud süstekoha ümbruse kontrollproove, kuid kõigil 6 loomal uuriti 3 süstekohta. Manustatav annus oli 3 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) iga 8 tunni järel 3 päeva jooksul. Analüüsimeetod oli bakterioloogiline katsemeetod, mille kohta ei ole adekvaatseid valideerimisandmeid ja mille kvantifitseerimise alampiir on 100 µg/kg. See on kaks korda suurem kui praegu kehtiv jääkide piirnorm (lihaskoe jaoks 50 µg/kg). Sel põhjusel ei ole võimalik seda uuringut kasutada ohutu keeluaja määramiseks, ehkki selles ei leitud ühtki tundlikkuspiiri 100 µg/kg ületavat jäägi väärtust.

Veel üks heade laboritavade kohane veiste ja sigade uuring toimus ravimiga Gentamicin 40 mg/ml solution for injection (müügiloa hoidja: Vetprom) ja selles kasutati analüüsimeetodina ensüümsetud immuunanalüüsi. Uuringust ei ole esitatud täielikku aruannet, vaid kokkuvõtte. Täielikud valideerimisandmed ei ole kättesaadavad. Jääkide kadumist hinnati ainult neerus ja maksas; süstekohta ei analüüsitud. Korruga tapeti ainult 2 looma. Uuring toimus mäletsevatel veistel (350–380 kg). Manustatav annus oli 4 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) 12-tunnise vahega esimesel päeval ja seejärel 24-tunnise vahega kuni 5. ravipäevani (k.a). Veiserühmad tapeti 60, 70, 80 ja 90 päeva pärast viimast manustamiskorda. 80. päevaks olid jäägid neerus ja maksas alla piirnormi. Samas ei ole selle uuringu puuduste tõttu võimalik tuletada usaldusväärset keeluaega.

Belgia pädeva asutuse hinnatud pikendamise hindamisaruannetes sisaldus uuring, mis toetas ravimi Genta-keel 5% (müügiloa hoidja: Kela) keeluaega vasikatel. Uuringu täielik aruanne ja analüüsimeetodi valideerimise aruanne ei ole kättesaadavad. Uuringu vastavus headele laboritavadele ei ole teada. Uuring toimus 8–11-nädalastel mittemäletsevatel vasikatel, kellele manustati gentamütsiini 3 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) 2 korda ööpäevas 3 päeva järjest. Loomad tapeti 4–5 loomast koosnevate rühmadena 4., 11., 20. ja 89. päeval pärast viimast manustamiskorda. Jääkide kadumist uuriti LC-MS/MS-meetodiga neerus, maksas, rasv- ja lihaskoes ning süstekohas (süstekoha ümbruse kontrollproovi ei võetud). Viimases ajapunktis (89. päeval) tuvastati maksas ikka veel jääkide piirnormi ületav jääkide sisaldus (2 proovis 5st). Maksa andmete hindamisel ei peetud statistilise meetodi kasutamist sobivaks, sest püsihajuvuse eeldus on täitmata. Teiste kudede jaoks võib kasutada alternatiivmeetodit. Arvestades, et 89. päeval olid ravimijäägid maksas üle piirnormi ning et uuringu täielik aruanne ja analüüsimeetodi valideerimisaruanne ei ole kättesaadavad, ei ole selle uuringu põhjal võimalik tuletada keeluaega.

Veiseliha ja söödavate kudede keeluajad

Sihtliigi veise korral võimaldavad kolm uuringut tuletada keeluaegadeks 103 päeva ravimi Aagent 50 mg/ml (müügiloa hoidja: Fatro) korral, 192 päeva ravimite Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veterans gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml ja Purmicina 40 mg/ml (müügilubade hoidjad: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven ja Cenavisa) korral ja 139 päeva ravimi Genta-ject 10% (müügiloa hoidja: Dopharma) korral.

Jääkide andmeid ei ole otstarbekas kõigi ravimite üldise keeluaaja arvutamiseks koondada, sest uuringutes kasutati eri annustamisskeeme.

Ollakse arvamusel, et 103-, 192- ja 139-päevane keeluaeg kehtib vastavates uuringutes kasutatud eelmainitud konkreetsete ravimite suhtes, kui soovitatav annustamisskeem ühtib asjakohases uuringus kohaldatuga või kui kasutatakse üldist kokkupuudet arvestades väiksemat või samaväärset annust.

Eelmises lõigus nimetatud ravimite korral, mille suurim soovitatav annus ületab vastavas jääkide uuringus kasutatud annust, peab kohaldama vahetult jääkide andmete põhjal saadud pikimat keeluaega (192 päeva), kui ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatud koguanus ei ületa selle keeluaaja saamiseks tehtud uuringus manustatud koguanust (24 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta).

Ravimitele, mille kohta esitatud jääkide kadumise uuring ei hõlma soovitatavat annustamisskeemi, või ravimitele, mille andmeid ei ole esitatud, tuleb kohaldada vahetult jääkide kadumise andmete põhjal arvutatud pikimat keeluaega (192 päeva). See kehtib annustamisskeemile 4 mg/kg iga 12 tunni järel 3 päeva jooksul ja 40 mg/ml kontsentratsiooniga ravimi 20 ml süstemahule. Võib oletada, et see keeluaeg on piisav, et korvata ravimi koostise erinevused, mis võiksid mõjutada jääkide kadumise kulgu. Arvestades olemasolevate ravimite koostist, väga pikka jääkide kadumise aega ja asjaolu, et kõik esildise alla kuuluvad ravimid on vesilahused, on mis tahes selline mõju tõenäoliselt piiratud. 192-päevast keeluaega ei saa kohaldada ravimite suhtes, mille soovitatav koguanus ületab jääkide uuringus kasutatud annust (24 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta).

Ravimite puhul, mille koguanus ületab kogust, mille kohta on teada usaldusväärsed jääkide kadumise andmed (st ravimid, mida manustatakse veistele koguanuses üle 24 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta), nõustus veterinaarravimite komitee ekstrapoleerima keeluajad farmakokineetiliste põhimõtete järgi. See ei ole tavapärase lähenemine ja veterinaarravimite komitee suunises seda võimalust ei ole. Käesoleva esildismenetluse kontekstis, kus ravimitel juba on müügiluba, aga jääkide kadumise kohta on vähe andmeid, peeti sellist pragmaatilist lähenemist vastuvõetavaks viisiks, kuidas säilitada ravimite kättesaadavus ja ühtlasi tagada tarbijaohutus. Farmakokineetilise meetodi korral kasutatakse jääkide kadumisel täheldatud terminaalset poolväärtusaega kudedes, andmete põhjal määratud keeluaegu ja manustatavat annust, mis võimaldas tuletada keeluajad järgmise valemi abil:

$$KA_{uus} = KA_{vana} + \{ \log_2(D_{uus} / D_{vana}) \times T_{1/2}(\text{lõppfaas}) \} \text{ ümardus,}$$

kus KA_{uus} on uus keeluaeg ravimi jaoks, millele keeluaega tuletatakse; KA_{vana} on ekstrapoleeritava ravimi keeluaeg; D_{uus} on selle ravimi annus, mille jaoks keeluaega tuletatakse; D_{vana} on ekstrapoleeritava ravimi annus; $T_{1/2}(\text{lõppfaas})$ on terminaalne poolväärtusaeg.

See arvutuskäik kehtib eeldusel, et jääkide kadumise kineetika on lineaarne ja et ajaks, mil jääkide sisaldus on langenud alla jääkide piirmäära, on levik kudedes lõppenud. Keskmine arvutuslik poolväärtusaeg on 20,41 päeva. Selle meetodiga saadakse soovituslik ekstrapoleeritud keeluaeg 214 päeva, mis põhineb enamiku asjaomaste ravimite puhul soovitataval suurimal annusel (50 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta). Ainult ühe ravimi korral (Gentamicin Bremer Pharma, heaks kiidetud Lätis, müügiloa hoidja: Bremer Pharma) soovatakse kasutada suuremat koguanust

(80 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta). Sellisel juhul soovitatakse kasutada ekstrapoleeritud keeluaega 228 päeva.

Tuleb rõhutada, et kasutatud ekstrapoleerimismeetod on pragmaatiline lähenemine, mille eesmärk on säilitada ravimi kättesaadavus turul ja ühtlasi tagada tarbijaohutus. On teada, et jääkide kadumise kineetikas on terminaalse poolväärtusaja ja annuse lineaarsuse andmetes teatud määramatusi. Mõlemad tingimused peavad olema ekstrapoleerimise nõuetekohaseks kasutamiseks täidetud. Kavas on käsitleda käesoleva menetlusega hõlmatud ravimeid, mille suurim soovitatav annus on suur ja mille kohta ei ole jääkide andmete põhjal tavapärasel viisil võimalik määrata keeluaega. Ravimite korral, mille suurim soovitatav annus on väiksem kui näitaja, mida kasutati pessimistlikes jääkide uuringutes (24 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta), ei peeta sellise ekstrapoleerimisviisi kasutamist sobivaks, sest pikima arvutusliku keeluaega kasutamisel korvab spetsiifiliste ja adekvaatsete andmete puudumist üldine ohutusvaru.

Mõnda asjaomast ravimit võidakse kasutada vanematel kui uuritud loomadel, mistõttu on süste kogumaht suurem. Selle tulemusena võivad jäägid kaduda aeglasemalt, sest süstekohta manustatava booluse pindala ja ruumala suhe on väiksem. Seega ei saa keeluaegu ekstrapoleerida uuringutes kasutatust suuremale süstemahule. Koondandmete põhjal näib siiski, et vasikatel ei ole süstekoht vähemalt kuni 20 ml süstemahuni keeluaega määramisel piirav kude, ja seega võib eeldada, et suurema süstemahuga seotud risk püsib kasutaja jaoks väike.

Mäletsevatele loomadele määrati keeluaeg 192 päeva, kuid komitee on arvamusel, et seda saab kasutada ka mittemäletsevate vasikate jaoks. Et asjaomased ravimid on näidustatud parenteraalseks süstimiseks, avaldab seedefüsioloogia jääkide kadumisele tõenäoliselt piiratud mõju. Peale selle näitab ravimite Aagent 50 mg/ml solution for injection (müügiloa hoidja: Fatro) ja Genta-ject 10% (müügiloa hoidja: Dopharma) uuringute võrdlus, et väga noortel loomadel ei ole jääkide kadumine aeglasem, sest alla 1-kuustel vasikatel, kes saavad piimaasendajat ja tahket lisa sööta, on keeluaeg väiksem (103 päeva) kui tahket sööta saavatel vanematel vasikatel. Teatud määral kinnitab seda ka ravimi Forticine Solution 1% (müügiloa hoidja: Vetoquinol) korral täheldatud jääkide ülikiire kadumine, mida uuriti samuti väga noortel vasikatel, kes said piimaasendajat. Gentamütsiini jääkide kadumise aeg on pikk ja enamasti hõlmab see ajavahemikku, mille jooksul loomad vähemalt osaliselt mäletsevad.

Jääkide kadumine sealihas ja söödavates kudedes

Kõigis esitatud uuringutes jääkide kadumise kohta kasutati gentamütsiini intramuskulaarselt süstitava vesilahusena.

Kättesaadav on uuring ravimiga Aagent 50 mg/ml solution for injection (müügiloa hoidja: Fatro). See põrsastel toimunud uuring vastab headele laboritavadele ja selle ülesehitus on kooskõlas kehtivate standarditega. Uuringus kasutati alla 1-kuuseid põrsaid. 5 loomast koosnevaid rühmi raviti annusega 4 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) 1 kord ööpäevas 3 päeva jooksul ning loomad tapeti 30., 40., 50. ja 60. päeval pärast viimast manustamiskorda. Neere, maksa, nahka koos rasvkoega, lihaskude ja süstekohta (täpset süstekohta ja ümbritsevat kude) analüüsiti valideeritud HPLC/MS-MS-meetodiga. Kõigi kudede tulemuste analüüsimisel saadi maksimaalseks keeluaajaks 66 päeva, mille aluseks oli jääkide kadumine nahast-rasvkoest ja süstekohast ning mis leiti alternatiivse arvutusmeetodiga.

Ravimit Aagent 50 mg/ml solution for injection uuriti ka täiskasvanud sigadel jääkide kadumise uuringutes. See uuring vastab headele laboritavadele ja müügiloa hoidja (Fatro) peab seda esialgseks uuringuks. Süstekoha ümbruse kontrollproovi ei analüüsitud. Naha ja rasvkoe kombineeritud proovi ei analüüsitud, sest proov võeti ainult rasvkoest. Mõõdetud jääk (gentamütsiin) ei olnud markerjääk ning HPLC-MS/MS-meetodi kvantifitseerimise alampiir oli sama suur kui lihas- ja rasvkoe jääkide piirnorm. Stabiilsusandmeid ei esitatud. 4 täiskasvanud seast koosnevatele rühmadele manustati annust 4 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) üks kord ööpäevas 5 päeva ja loomad tapeti 7., 21., 35. ja 49. päeval pärast viimast manustamiskorda. Analüüsiti neere, maksa, rasv- ja lihaskude ning süstekohta. Viimasel

proovivõtukorral (49. päeval) ületas jääkide sisaldus kõigis maksa- ja neeruproovides jääkide piirnormid, kusjuures mõni neeruväärtus oli üle 2 korra ja mõni maksaväärtus üle 3 korra jääkide piirnormist suurem. Lisaks oli süstekohas üks kontsentratsioon 49. päeval endiselt veidi üle jääkide piirnormi. Seega ei ole nende andmete põhjal võimalik määrata usaldusväärset keeluaega.

Esitati veel üks uuring sigade kohta seoses ravimiga Vetrigen (müügiloa hoidja: Ceva Sante Animale). Uuring ei vasta headele laboritavadele. Uuring toimus 23–27 kg loomadel. Ainult 3 loomast koosnevaid rühmi raviti annusega 4 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) iga 12 tunni järel 4,5 päeva jooksul (9 süstet) ning loomad tapeti 15. ja 60. päeval pärast viimast manustamiskorda. Neere, maksa, rasv- ja lihaskude ning süstekohta (süstekoha ümbruse kontrollproovi ei võetud) analüüsiti mikrobioloogilise meetodiga, mille kohta ei ole adekvaatseid valideerimisandmeid. Viimasel tapmiskorral (60. päeval) oli jääkide sisaldus neerus ja maksas jääkide piirnormist väiksem, kuid rasv- ja lihaskoe ning eriti süstekoha kohta ei saa teha kindlaid järeldusi, sest seonduv tundlikkuspiir oli jääkide piirnormist kaks korda suurem. Selle uuringu põhjal ei ole võimalik tuletada usaldusväärset keeluaega.

Ravimiga Gentavall 5 mg/ml (müügiloa hoidja: Mevet) tehtud uuring ei vastanud ilmselgelt headele laboritavadele (selles kasutati vastsündinud (3–5-päevastel) põrsastel üllatavalt väikest annust 5 mg looma kohta, mida manustati üks kord). Muude kriteeriumide poolest võib seda pidada kehtivatele standarditele vastavaks, kuigi lihaskude (peale süstekoha) ja rasvkude ei analüüsitud. Seda võib pidada vastuvõetavaks, sest neid kudesid ei peeta gentamütsiini jääkide kadumise hindamisel piiravateks. Kasutati valideeritud HPLC-MS/MS-analüüsimeetodit. 4 loomast koosnevad rühmad tapeti 40., 45. ja 50. päeval pärast viimast manustamiskorda. Analüüsiti neere, maksa ja süstekohta. Loomade suuruse tõttu ei olnud võimalik võtta süstekoha ümbruse kontrollproovi. Nagu võis eeldada manustatud annuse põhjal, kadusid ravimijäägid kõigist kudedest kiiresti ja nende sisaldus langes alla jääkide piirnormi juba esimeses ajapunktis (40 päeva). Nende andmete alusel tuletatud keeluaeg, mille arvutamiseks kasutati 10% ohutusvaru ja alternatiivmeetodit ning mis kehtib 5 mg üksikannuse korral looma kohta, on põrsaste jaoks 44 päeva.

Üks heade laboritavade kohane veiste ja sigade uuring toimus ravimiga Gentamicin 40 mg/ml solution for injection (müügiloa hoidja: Vetprom) ja selles kasutati analüüsimeetodina ensüümseotud immuunanalüüsi. Uuringust ei ole esitatud täielikku aruannet, vaid kokkuvõtte. Täielikud valideerimisandmed ei ole kättesaadavad. Jääkide kadumist hinnati ainult neerus ja maksas; süstekohta ei analüüsitud. Korruga tapeti ainult 2 looma. Uuring toimus mäletsevatel veistel (350–380 kg) ja 35–40 kg sigadel. Manustatav annus oli 4 mg kehamassi kg kohta 12-tunnise vahetega esimesel päeval ja seejärel 24-tunnise vahetega kuni 5. ravipäevani (k.a). Sigade rühmad tapeti 14, 28, 35 ja 40 päeva pärast viimast manustamiskorda. 28. uuringupäevaks olid jäägid nii neerus kui ka maksas langenud alla jääkide piirnormi. Samas ei ole selle uuringu puuduste tõttu võimalik tuletada usaldusväärset keeluaega.

Belgia pädeva asutuse hinnatud pikendamise hindamisaruannetes sisaldus kaks uuringut, mis toetasid ravimite Genta-kel 5% (müügiloa hoidja: Kela) ja Gentaveto-5 keeluaegu vasikatel (müügiloa hoidja: VMD). Ravimi Genta-kel 5% uuringu täielik aruanne ei ole kättesaadav, kuid Gentaveto-5 kohta on esitatud täielik aruanne.

Ravimi Genta-kel 5% (müügiloa hoidja: Kela) uuringus põrsastel kasutati annust 3 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) 2 korda ööpäevas, kuid ravi kestust ei olnud võimalik tuvastada. 4–5 loomast koosnevad rühmad tapeti 3., 10., 17., 27., 67. ja 89. päeval pärast viimast manustamiskorda. Neerude, maksa, rasv- ja lihaskoe ning süstekoha (ilma süstekoha ümbruseta) proove analüüsiti valideeritud LC-MS/MS-meetodiga, kuid rasvkoe tulemused ei ole kättesaadavad. Uuringu põhjal ei ole võimalik tuletada keeluaega, sest piirnormi ületavad jäägid tuvastati kõigis kudedes, mille kohta olid viimases ajapunktis (89. päeval pärast viimast manustamiskorda) olemas adekvaatsed andmed.

Ravimit Gentaveto-5 (müügiloo hoidja: VMD) uuriti 3,75–8 kg sigadel, kellele manustati annus 5 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) iga 12 tunni järel 5 päeva jooksul. 5 loomast koosnevad rühmad tapeti 14., 42., 70. ja 112. päeval pärast viimast manustamiskorda. Neere, maksa, nahka koos rasvkoega ja süstekohti analüüsiti valideeritud LC-MS/MS-meetodiga. Süstekoha ümbruse kontrollproovi ei võetud, kuid igalt loomalt analüüsiti kaht süstekohta, mida peeti üksteisele piisavalt lähedal paiknevateks. 112. päeval pärast viimast süstimist (viimane ajapunkt) olid kõik kontsentratsioonid alla jääkide piirnормi. Heaks kiidetud keeluaeg 146 päeva tuletati alternatiivmeetodiga, kasutades 30% ohutusvaru, ning seda peetakse tarbijale ohutuks.

Keelujad sigade korral

Sigade kui sihtliigi kohta leiti kolm uuringut, mille põhjal on võimalik tuletada piisavalt usaldusväärne keeluaeg. Uuringud toimusid ravimitega Gentavall 5 mg/ml (müügiloo hoidja: Mevet), Aagent 50 mg/ml solution for injection (müügiloo hoidja: Fatro) ja Gentaveto-5 (müügiloo hoidja: VMD). Keelujad on vastavalt 44, 66 ja 146 päeva. Uuringutes kasutati eri annustamisrežiime.

Tuleb märkida, et ravimi Gentavall 5 mg/ml (müügiloo hoidja: Mevet) uuringul põhinev keeluaeg 44 päeva on seotud väga konkreetsete kasutustingimustega (üks 5 mg süste vastsündinud põrsastele).

Võib järeldada, et 44-, 66- ja 146-päevane keeluaeg kehtib eespool nimetatud ravimite suhtes juhul, kui soovitatav annustamisskeem kattub asjakohases uuringus kasutatuga või kui kasutatakse üldist kokkupuudet arvestades väiksemat või samaväärset annust.

Eelmises lõigus nimetatud ravimite korral, mille suurim soovitatav annus ületab jääkide uuringus kasutatud annust, peab kohaldama vahetult jääkide andmete põhjal saadud pikimat keeluaega (146 päeva), kui ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatud koguanus ei ületa selle keeluaaja saamiseks tehtud uuringus manustatud koguanust (50 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta).

146-päevast keeluaega on võimalik kohaldada ka teistele ravimitele, kui soovitatav koguanus ei ületa vastavas uuringus manustatud koguanust (50 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta). Tuleb märkida, et asjakohases uuringus kasutatud annus (50 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta) näib hõlmavat kõiki praegu soovitatavaid annustamisskeeme. Võib eeldada, et see pikim keeluaeg katab piisavalt ravimite eri koostise kogu võimalikku mõju. Näib, et olemasolevate ravimite koostis on väga sarnane, sealhulgas kasutatakse samu säilitusaineid ja puhversüsteeme, mis tõenäoliselt ei mõjuta imendumiskiirust ja mille suhteline sisaldus on väga väike. Peale selle on jääkide kadumise aeg väga pikk ja kõik käesoleva menetluse ravimid on vesilahused.

Sigade korral kehtivad kõik määratud keelujad 50 mg/ml kontsentratsiooniga lahuse maksimaalse süstemahtu 1 ml kohta ja tulemusi ei saa vahetult ekstrapoleerida ei suuremale süstemahtule ega ühte süstekohta manustatavale suuremale annusele. Seega tuleb piirata üle 50 mg/ml tugevusega gentamütsiini sisaldavate ravimite süstemahtu maksimumiga 1 ml süstekoha kohta või 50 mg gentamütsiini süstekoha kohta.

Jääkide lehmapiiimast kadumise andmed

Ainus jääkide lehmapiiimast kadumise uuring on esitatud ravimi Aagent 50 mg/ml solution for injection kohta (müügiloo hoidja: Fatro), kuigi ravim ei ole näidustatud kasutamiseks lakteerivatel lehmadel. Müügiloo hoidja pidas seda uuringut katseuuringuks ja see toimus ainult 8 loomal. Mõõdetud jääk (gentamütsiin) ei vastanud kehtestatud markerjäägile ja kättesaadavad andmed ei ole piisavad, et kinnitada HPLC-MS/MS-analüüsimeetodi valiidsust. Manustatud annus oli 4 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul. Jääkide kontsentratsioon piimas määrati 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 ja 96 tundi pärast viimast manustamiskorda. Loomade ja andmepunktide väike arv ei võimalda tulemusi analüüsida statistikameetoditega TTSC (aeg ohutu kontsentratsioonini) ega SCLR (lineaarregressioonil põhinev ohutu kontsentratsioon, mis võimaldab kasutada kvantifitseerimispiirist väiksemaid mõõtmistulemusi), nagu sätestatakse veterinaarravimite komitee suunises piima

keeluaegade määramise kohta (EMA/CVMP/473/98)³. Meetodiga SCPM (ajapunkti andmetel põhinev ohutu kontsentratsioon, mis võimaldab kasutada kvantifitseerimispiirist väiksemaid mõõtmistulemusi) arvutati keeluaaja pikkuseks 72 tundi, mis vastab esimestele ajapunktidele, kus kõik kontsentratsioonid on jääkide piirnormist väiksemad, kuigi 7 loomal 8st olid kõik jäägid piirnormist väiksemad juba 48 tundi pärast viimast manustamiskorda. Üldiselt ei peetud selle uuringu andmeid piima keeluaaja tuletamiseks adekvaatseks.

Piimas leiduvate jääkide uuringus, mida on kirjeldatud veterinaarravimite komitee Euroopa avalikus ravimijääkide piirnormide hindamise aruandes gentamütsiini kohta (EMA/CVMP/619817/2015)⁴, raviti 5 lakteerivat lehma korduvate intramuskulaarsete süstetega annuses 4 mg gentamütsiini kehamassi kg kohta ööpäevas (mg/kg/d) 3 päeva jooksul. Piimaproovid võeti kuni 90 tundi pärast viimast manustamiskorda. Gentamütsiini jäägid söödavates kudedes ja piimas määrati mikrobioloogilise analüüsimeetodiga, mille kvantifitseerimispiir oli 50 µg/kg (pool jääkide piirnormist). Üheski võetud piimaproovis ei tuvastatud antimikroobse toimega jääke, mis viitab jääkide üldisele väga kiirele kadumisele.

Pragmatilise lähenemise alusel, mille eesmärk on säilitada ravimi kättesaadavus lakteerivatel lehmadel kasutamiseks ja ühtlasi tagada tarbijaohutus, peetakse praegu asjakohaseks kasutada piima korral pikimat praegu lubatud keeluaega (7 päeva) kõigi ravimite jaoks, mille sihtliik on lakteerivad lehmad. Olemasolevate andmete põhjal sisaldab see keeluaeg suurt ohutusvaru.

Üldjärelused

Veterinaarravimite komitee esitatud andmetest ilmneb, et mitme ravimi kohta on ravimiteabes esitatud ebaselged annustamisjuhised. Kõik riiklikud pädevad asutused vastutavad käesolevas arvamuses olevate soovitude kohaldamise eest, lähtudes heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatud suurimast annusest, ja peavad võtma meetmeid, kui ravimiteabes olevaid soovitusi ei ole võimalik õigesti tõlgendada.

Leitakse olevat vähetõenäoline, et intravenoosel manustamisel on jääkide kontsentratsioon suurem kui intramuskulaarsel manustamisel, mistõttu saab subkutaanse manustamise põhjal tuletatud keeluaegu soovitada ka intravenoosse manustamise korral. Samas ei soovitata veistel ja sigadel enam kasutada subkutaanset manustamist, sest süstekohast jääkide kadumise kineetika ei ole teada ja see võib olla keeluaaja määramisel piirav.

Sama põhjendust, mida kasutatakse gentamütsiini ainsa toimeainena sisaldavate ravimite keeluaegade määramisel, saab kohaldada ka gentamütsiini kombinatsioonidele trimetopriimi ja sulfadimetoksiiniga. Gentamütsiin püsib kudedes eriti kaua, kuid kombinatsioonravimite muud toimeained mitte, nagu järeltub trimetopriimi ja sulfoonamiide sisaldavate ravimite jaoks üldiselt heaks kiidetud keeluaegadest. Sel põhjusel ei ole põhjust eeldada, et toimeainete koostoime võiks avaldada jääkidele mis tahes pikaajalist mõju.

Väga tõenäoliselt põhjustab teatud ajavahemiku jooksul korduv ravi gentamütsiini jääkide kogunemist ravitud loomade maksa, neerudesse ja võib-olla ka süste kohtadesse, mistõttu peab ravimiteabes selgesti märkima, et keeluaaja jooksul tuleb kordusravi vältida.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Käesolevas esildismenetluses ei hinnatud kvaliteeti, ohutust sihtloomaliigile ega kasutajale, keskkonnaohute ega efektiivsust.

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

Tarbijaohutuse tagamiseks tuleb veiste (liha ja piima) ja sigade keeluaegu ettepaneku kohaselt muuta.

Veistel ja sigadel ei ole subkutaanset manustamist enam soovitatav kasutada, sest süstekohast jääkide kadumise kineetika ei ole teada ja see võib olla keeluaaja määramisel piirav.

Ravimiteabesse peab lisama hoiatuse, et keelualjal tuleb kordusravi vältida.

Käesoleva menetluse ravimite üldist kasulikkuse ja riski tasakaalu peetakse positiivseks, kuid ravimiteabes tuleb teha soovitatud muudatused (vt III lisa).

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee leidis veistel ja sigadel toimunud jääkide kadumise uuringute andmete alusel, et tarbijaohutuse tagamiseks tuleb muuta veiste (liha ja piim) ja sigade keeluaegu;
- veterinaarravimite komitee leidis, et kuna subkutaanse manustamise korral puuduvad jääkide kadumise andmed, tuleb ravimiteabest eemaldada teave subkutaanse manustamise kohta veistel ja sigadel;
- veterinaarravimite komitee leidis, et kuna teatud ajavahemiku jooksul korduv ravi põhjustab väga tõenäoliselt gentamütsiini jääkide kogunemist ravitud loomade maksa, neerudesse ja võib-olla ka süsteemsetes, peab ravimiteabesse lisama hoiatuse, et keeluaaja jooksul tuleb kordusravi vältida;
- veterinaarravimite komitee leidis, et käesoleva menetluse ravimite kasulikkuse ja riski üldine tasakaal on positiivne, kuid ravimiteavet tuleb muuta,

soovitas veterinaarravimite komitee muuta veistele ja sigadele manustatavate süstelahustena tarnitavate gentamütsiini sisaldavate veterinaarravimite (vt I lisa) müügilube, et muuta ravimi omaduste kokkuvõtteid, märgistust ja pakendi infolehti kooskõlas ravimiteabes soovitatud muudatustega, mis on esitatud III lisa.

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe asjakohaste lõikude muudatused

A. I lisas nimetatud ravim Aagent 50 mg/ml (müügiloa hoidja: Fatro S.p.A.)

Kui ravimiteabes soovitatav suurim koguannus ei ületa veistel ja sigadel 12 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta, tuleb kasutada järgmist sõnastust.

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele vasikatel ja põrsastel.

Sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 1 ml ravimit.

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaaja jooksul vältida.

Vasikad

Intramuskulaarne või intravenoosne manustamine: Liha ja söödavad koed: 103 päeva.

Põrsad

Liha ja söödavad koed: 66 päeva.

Pakendi märgistus

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele vasikatel ja põrsastel.

8. KEELUAEG

Vasikad

Intramuskulaarne, intravenoosne: liha ja söödavad koed: 103 päeva.

Põrsad

Liha ja söödavad koed: 66 päeva.

Pakendi infoleht

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele vasikatel ja põrsastel.

Sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 1 ml ravimit.

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

10. KEELUAEG

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaaja jooksul vältida.

Vasikad

Intramuskulaarne või intravenoosne manustamine: liha ja söödavad koed: 103 päeva.

Põrsad

Liha ja söödavad koed: 66 päeva.

B. I lisas nimetatud ravim Genta-ject 10% (müügiloa hoidja: Dopharma Research B.V.)

Kui veised ja/või sead on sihtliikidena juba heaks kiidetud ning kui ravimiteabes soovitatav suurim koguanus ei ületa veistel 12 mg ja sigadel 50 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta, tuleb nende liikide korral kasutada järgmist sõnastust.

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel ja sigadel.

Sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 50 mg gentamütsiini.

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaaja jooksul vältida.

Veised

Intramuskulaarne või intravenoosne manustamine: Liha ja söödavad koed: 139 päeva.

Sead

Liha ja söödavad koed: 146 päeva.

Pakendi märgistus

7. MANUSTAMISMEETOD JA -VIIS(ID)

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel ja sigadel.

8. KEELUAEG

Veised

Intramuskulaarne, intravenoosne: liha ja söödavad koed: 139 päeva.

Sead

Liha ja söödavad koed: 146 päeva.

Pakendi infoleht

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel ja sigadel.

Sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 50 mg gentamütsiini.

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

10. KEELUAEG

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaaja jooksul vältida.

Veised

Intramuskulaarne või intravenoosne manustamine: liha ja söödavad koed: 139 päeva.

Sead

Liha ja söödavad koed: 146 päeva.

C. I lisas nimetatud ravim Gentavall 5 mg/ml (müügiloa hoidja: Mevet S.A.U.)

Kui ravimiteabes soovitatav suurim koguannus ei ületa sigadel ühe looma kohta 5 mg gentamütsiini alusena, tuleb kasutada järgmist sõnastust.

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaaja jooksul vältida.

Põrsad

Liha ja söödavad koed: 44 päeva.

Pakendi märgistus

8. KEELUAEG

Põrsad

Liha ja söödavad koed: 44 päeva.

Pakendi infoleht

10. KEELUAEG

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaaja jooksul vältida.

Põrsad

Liha ja söödavad koed: 44 päeva.

D. I lisas nimetatud ravim Gentaveto-5 50 mg/ml (müügiloa hoidja: V.M.D. n.v.)

Kui ravimiteabes soovitatav suurim koguannus ei ületa sigadel 50 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta, tuleb kasutada järgmist sõnastust.

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

Sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 1 ml ravimit.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaja jooksul vältida.

Sead

Liha ja söödavad koed: 146 päeva.

Pakendi märgistus

7. MANUSTAMISMEETOD JA -VIIS(ID)

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

8. KEELUAEG

Sead

Liha ja söödavad koed: 146 päeva.

Pakendi infoleht

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

Sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 1 ml ravimit.

10. KEELUAEG

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaja jooksul vältida.

Sead

Liha ja söödavad koed: 146 päeva.

E. I lisas nimetatud ravim Gentamicin Bremer Pharma (müügiloa hoidja: Bremer Pharma GmbH)

Kui ravimiteabes soovitatav suurim koguannus ei ületa veistel 80 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta, tuleb kasutada järgmist sõnastust.

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel.

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaja jooksul vältida.

Veised

Intramuskulaarne või intravenoosne manustamine: liha ja söödavad koed: 228 päeva.

Pakendi märgistus

7. MANUSTAMISMEETOD JA -VIIS(ID)

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel.

8. KEELUAEG

Veised

Intramuskulaarne, intravenoosne: liha ja söödavad koed: 228 päeva.

Pakendi infoleht

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel.

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

10. KEELUAEG

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaja jooksul vältida.

Veised

Intramuskulaarne või intravenoosne manustamine: liha ja söödavad koed: 228 päeva.

F. Kõik muud I lisas loetletud ravimid, mille soovitatav koguannus ei ületa veistel 24 mg ja sigadel 50 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta

Kui veised ja/või sead on sihtliikidena juba heaks kiidetud ja kui ravimiteabes soovitatav gentamütsiini suurim koguannus ei ületa veistel 24 mg ja sigadel 50 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta, tuleb nende liikide korral kasutada järgmist sõnastust.

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel ja sigadel.

Ravimid tugevusega kuni 50 mg gentamütsiini milliliitris: sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 1 ml ravimit.

Ravimid tugevusega üle 50 mg gentamütsiini milliliitris: sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 50 mg gentamütsiini.

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaja jooksul vältida.

Veised

Intramuskulaarne või intravenoosne manustamine: liha ja söödavad koed: 192 päeva.

Sead

liha ja söödavad koed: 146 päeva.

Pakendi märgistus

7. MANUSTAMISMEETOD JA -VIIS(ID)

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel ja sigadel.

8. KEELUAEG

Veised

Intramuskulaarne, intravenoosne: liha ja söödavad koed: 192 päeva.

Sead

Liha ja söödavad koed: 146 päeva.

Pakendi infoleht

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel ja sigadel.

Ravimid tugevusega kuni 50 mg gentamütsiini milliliitris: sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 1 ml ravimit.

Ravimid tugevusega üle 50 mg gentamütsiini milliliitris: sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 50 mg gentamütsiini.

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

10. KEELUAEG

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaaja jooksul vältida.

Veised

Intramuskulaarne või intravenoosne manustamine: liha ja söödavad koed: 192 päeva.

Sead

Liha ja söödavad koed: 146 päeva.

G. I lisas loetletud ravimid, mille soovitatav koguannus on veistel 24–50 mg gentamütsiini alusena kehamassi kg kohta

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel.

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaja jooksul vältida.

Veised

Intramuskulaarne või intravenoosne manustamine: liha ja söödavad koed: 214 päeva.

Pakendi märgistus

7. MANUSTAMISMEETOD JA -VIIS(ID)

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel.

8. KEELUAEG

Veised

Intramuskulaarne, intravenoosne: liha ja söödavad koed: 214 päeva.

Pakendi infoleht

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel.

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

10. KEELUAEG

Arvestades gentamütsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaja jooksul vältida.

Veised

Intramuskulaarne või intravenoosne manustamine: liha ja söödavad koed: 214 päeva.

H. I lisas loetletud ravimid, mille puhul lakteerivad lehmad on sihtliigina heaks kiidetud

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel.

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Arvestades gentamüsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaja jooksul vältida.

Veised

Intramuskulaarne või intravenoosne manustamine:

Liha ja söödavad koed: *nagu on soovitatud eespool III lisa asjakohastes punktides.*

Piim: 7 päeva.

Pakendi märgistus

7. MANUSTAMISMEETOD JA -VIIS(ID)

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel.

8. KEELUAEG

Veised

Intramuskulaarne, intravenoosne:

Liha ja söödavad koed: *nagu on soovitatud eespool III lisa asjakohastes punktides.*

Piim: 7 päeva.

Pakendi infoleht

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Kus asjakohane, kustutada kõik viited subkutaansele kasutamisele veistel.

Korduvsüstet tehakse eri süstekohtadesse.

10. KEELUAEG

Arvestades gentamüsiini kogunemist maksa, neerudesse ja süstekohta, tuleb kordusravi keeluaja jooksul vältida.

Veised

Intramuskulaarne või intravenoosne manustamine:

Liha ja söödavad koed: *nagu on soovitatud eespool III lisa asjakohastes punktides.*

Piim: 7 päeva.