

## **Liite I**

**Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan hakijoista/haltijoista jäsenvaltioissa**

<b>Jäsenvaltio EU/ETA</b>	<b>Myyntiluvan hakija/haltija</b>	<b>Nimi</b>	<b>INN</b>	<b>Vahvuus</b>	<b>Lääkemuoto</b>	<b>Eläinlaji(t)</b>	<b>Antoreitti</b>
Itävalta	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, vasikka, sika, hevonen, varsa, koira, kissa	S.c., i.m., hidas i.v.
Belgia	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, hevonen, koira, kissa	S.c., i.m., hidas i.v.
Belgia	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Sika	I.m.
Belgia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta (vasikka)	I.m.
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор  GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, koira, kissa	S.c., i.m., i.v.
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор  GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamisiini	40 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, koira, kissa	I.m., s.c., i.v.

Bulgaria	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100  GENTA-100	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, vasikka, sika	I.m.
Bulgaria	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор /  GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamisiini	40 mg/ml	injektioneste, liuos	Vasikka, sika, koira, kissa	I.m., s.c.
Kroatia	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamisiini	80 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, muu kuin elintarviketuotant oon käytettävä hevonen, sika, koira, kissa	I.m. (nauta, sika), i.v. (hevonen), s.c. (koira, kissa)
Kroatia	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamisiini	80 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, hevonen, koira, kissa	I.m., s.c.
Kypros	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.	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Enintään yhden kuukauden ikäiset vasikat ja porsaas	I.m., s.c., hidas i.v.
Kypros	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamisiini	85.0 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, koira, kissa	I.m., s.c., hidas i.v.

Tšekin tasavalta	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamisiini	50 mg/ml	injekctioneste, liuos	Vasikat, varsat ja porsaata yhden kuukauden iässä	I.m., s.c., hidas i.v.
Tšekin tasavalta	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamisiini	81 mg/ml	injekctioneste, liuos	Vasikka, sika, koira	I.m., i.v.
Viro	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamisiini	100 mg/ml	injekctioneste, liuos	Nauta, sika, hevonen	I.m.
Viro	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamisiini	100 mg/ml	injekctioneste, liuos	Nauta, sika	I.m.
Viro	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamisiini	50 mg/ml	injekctioneste, liuos	Vasikka, koira	I.m., i.v., s.c.
Viro	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamisiini	100 mg/ml	injekctioneste, liuos	Vasikka, koira	I.m., i.v.

Ranska	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamisiini	40000 UI/ml	injektioneste, liuos	Vasikka, koira, kissa	I.m., i.v.
Ranska	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamisiini	40000 UI/ml	injektioneste, liuos	Vasikka	I.m., i.v.
Ranska	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamisiini	40000 UI/ml	injektioneste, liuos	Vasikka, koira, kissa	I.m., i.v.
Ranska	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamisiini	50000 UI/ml	injektioneste, liuos	Vasikka, porsas	I.m.
Saksa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, hevokset, joita ei ole tarkoitettu teurastettavaksi ihmisravinnoksi, koira, kissa	I.m., i.v., s.c.
Saksa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, hevokset, joita ei ole tarkoitettu teurastettavaksi ihmisravinnoksi, koira, kissa	I.m., i.v., s.c.

Saksa	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, hevoseet, joita ei ole tarkoitettu teurastettavaksi ihmisravinnoksi, koira, kissa	I.m., i.v., s.c.
Saksa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, hevoseet, joita ei ole tarkoitettu teurastettavaksi ihmisravinnoksi, koira, kissa	I.m., i.v., s.c.
Saksa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, hevoseet, joita ei ole tarkoitettu teurastettavaksi ihmisravinnoksi, koira, kissa	I.m., i.v., s.c.
Saksa	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamisiini	85 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, hevoseet, joita ei ole tarkoitettu teurastettavaksi ihmisravinnoksi, koira, kissa	I.m., i.v., s.c.
Saksa	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, koira, kissa	I.m., i.v., s.c.

Saksa	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, koira, kissa, lemmikkilinnut	I.m., i.v., s.c.
Kreikka	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Vasikka, koira, kissa	I.m.
Kreikka	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Vasikka, sika, koira	I.m.
Unkari	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, koira	nauta, sika: i.m. koira: i.m. tai s.c.
Irlanti	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta	I.m.
Italia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Vasikka, porsas (ensimmäisen elinkuukauden aikana)	I.m., s.c., hidas i.v.

Italia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Vasikka, porsas (ensimmäisen elinkuukauden aikana)	I.m., s.c., hidas i.v.
Italia	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Vasikka, porsas, koira, kissa	I.m., i.v., vatsaonteloon
Latvia	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, hevonen, koira, kissa	I.m., i.v., s.c.
Latvia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamisiini	85 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, hevonen, koira, kissa	I.m., i.v., s.c.
Latvia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, hevonen, koira, kissa	I.m., i.v., s.c.
Latvia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, hevonen, koira	I.m., i.v., s.c.



Latvia	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetopriimi gentamisiini ulfaatti sulfadimetok siini	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, hevonen, koira, kissa	I.m.
Latvia	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, koira, kissa	I.m., s.c., hidas i.v.
Latvia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, koira	I.m., s.c., hidas i.v.
Latvia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, hevonen, koira, kissa	I.m., s.c., hidas i.v.
Liettua	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, hevonen, koira, kissa	I.m., i.v., s.c.
Liettua	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, vasikka, sika, porsas, hevonen, koira, kissa	I.m., i.v., s.c.

Liettua	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamisiini	85 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, vasikka, sika, porsas, vieroitettavat, hevonen, varsa, koira, kissa	I.m., i.v., s.c.
Liettua	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, vasikka, sika	I.m.
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Enintään 13 viikon ikäiset vasikat	I.m.
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetopriimi gentamisiini sulfadimetok siini	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika	I.m.
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamisiini	40 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, vasikka, sika, porsas	I.m., hidas i.v.

Portugali	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamisiini	40 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, hevonen, koira, kissa	I.m., hidas i.v.
Portugali	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, koira, kissa	I.m., s.c. (vain koirat)
Portugali	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	gentamisiini	40 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta (vasikka), sika (porsas), siipikarja (kananpoika, kalkkuna), koira, kissa	I.m., hidas i.v.
Romania	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Vasikka, porsas, koira, kissa	I.m.
Romania	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika	I.v., i.m., s.c.

Romania	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, koira, kissa	I.m., hidas i.v., s.c.
Slovakia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Vasikka ja porsas ensimmäisen elinkuukauden aikana, hevoset, joita ei ole tarkoitettu teurastettavaksi ihmisravinnoksi	I.m., s.c., hidas i.v.
Slovenia	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	gentamisiini	80 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta, sika, koira, kissa	I.m.
Espanja	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamisiini	40 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta (vasikat enintään 250 kg), muut kuin elintarviketuotant oon käytettävät hevoset	I.m., hidas i.v.

Espanja	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamisiini	40 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta (vasikat enintään 250 kg), muut kuin elintarviketuotant oon käytettävät hevoset, koira, kissa	I.m., hidas i.v.
Espanja	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamisiini	40 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta (vasikat enintään 250 kg), muut kuin elintarviketuotant oon käytettävät hevoset, koira, kissa	I.m., hidas i.v.
Espanja	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamisiini	40 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta (vasikat enintään 250 kg), muut kuin elintarviketuotant oon käytettävät hevoset, koira, kissa	I.m., hidas i.v.
Espanja	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamisiini	80 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta (vasikat enintään 250 kg), muut kuin elintarviketuotant oon käytettävät hevoset, koira, kissa	I.m., hidas i.v.

Espanja	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamisiini	40 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta (vasikat enintään 250 kg), muut kuin elintarviketuotantoon käytettävät hevoset, koira, kissa	I.m., hidas i.v.
Espanja	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamisiini	60 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta (vasikat enintään 250 kg), muut kuin elintarviketuotantoon käytettävät hevoset, koira	I.m., hidas i.v.
Espanja	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamisiini	40 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta (vasikat enintään 250 kg), sika (juottoporsas), muut kuin elintarviketuotantoon käytettävät hevoset, koira, kissa	I.m., hidas i.v.
Espanja	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Vasikka (enintään 13 viikon ikäinen)	I.m.

Espanja	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Vasikka (enintään 13 viikon ikäinen)	I.m.
Espanja	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamisiini	5 mg/ml	injektioneste, liuos	Porsas, koira, kissa	I.m.
Espanja	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamisiini	50 mg/ml	injektioneste, liuos	Nauta (vasikat enintään 250 kg)	I.m., hidas i.v.
Alankomaat	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamisiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Vasikka (enintään 13 viikon ikäinen)	I.m.

## **Liite II**

### **Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon muuttamiselle**



# **Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee injektionesteenä, liuksena, naudoille ja sioille annettavia gentamisiinia sisältäviä eläinlääkevalmisteita (ks. liite I)**

## **1. Johdanto**

Gentamisiini on aminoglykosidien ryhmään kuuluva antibiootti, jolla hoidetaan erilaisia bakteeri-infektioita. Sitä käytetään yleensä sulfaattisuolana. Eläinlääketieteessä gentamisiinia annetaan lähinnä naudoille, sioille, hevosille, kissoille ja koirille annettavana injektionesteenä, liuksena.

Belgian lääkevalvontaviranomaiselle (FAMHP) direktiivin 2001/82/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 13 artiklan 1 kohdan (geneeristä lääkettä koskeva hakemus) mukaisesti toimitetun myyntilupahakemuksen seurauksena ilmeni, ettei Saksassa myyntiluvan saaneesta viitevalmisteesta Genta 100 mg/ml ollut valmistekohtaisia jäämiä koskevia tietoja tukemassa naudoista ja sioista saadun lihan ja sisäelinten varoajoja. Saatavilla olevien eläinlääkekomitean (CVMP) gentamisiinia koskevan Euroopan julkisen arviointiraportin (EPMAR) (EMA/MRL/803/01)<sup>1</sup> tietojen perusteella Belgia ei pystynyt varmistamaan, että varoajat (95 vuorokautta naudoille ja 60 vuorokautta sioille) ovat turvalliset. Belgiassa vertailuvalmisteista saatavissa olevat tiedot lisäksi selvästi osoittavat, että jäämäpitoisuudet voivat olla yli jäämien enimmäismäärän (MRL-arvon) ehdotetuissa varajoissa. Siksi Belgia katsoi, etteivät viitevalmisteelle Genta 100 mg/ml (myyntiluvan haltija: CP-Pharma) ja sen myötä sen geneeriselle valmisteelle Emdogent 100 (myyntiluvan hakija: Emdoka) määritetyt varoajat takaa kuluttajaturvallisuutta.

Belgia havaitsi myös, että Euroopan unionissa injektionesteenä, liuksena, naudoille ja sioille annettavien gentamisiinia sisältävien eläinlääkevalmisteiden hyväksytyissä varajoissa on eroja. Esimerkiksi naudoista saatavan lihan ja sisäelinten 28–210 vuorokautta, naudoista saatavan maidon 2–7 vuorokautta (joissakin valmisteissa ilmoitetaan ”ei lehmille, joiden maito on tarkoitettu ihmisravinnoksi”) sekä sioista saatavan lihan ja sisäelinten 28–150 vuorokautta.

Tämän vuoksi Belgia käynnisti 8. tammikuuta 2016 direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukaisen menettelyn injektionesteenä, liuksena naudoille ja sioille annettavista gentamisiinia sisältävistä eläinlääkevalmisteista. Eläinlääkekomiteaa (CVMP) pyydettiin arvioimaan kaikki käytettävissä olevat jäämien poistumista koskevat tiedot ja suosittelemaan varoajat naudoille (lihalle ja maidolle) ja sioille.

## **2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu**

### **Jäämien poistuminen naudoista saadusta lihasta ja sisäelimistä**

Kaikissa toimitetuissa jäämien poistumista koskevissa tutkimuksissa gentamisiinia käytettiin injisoitavana vesipitoisena liuksena ja se annettiin lihakseen.

Vasikoilla hyvän laboratoriokäytännön (GLP) mukaisesti tehty tutkimus toimitettiin valmisteeseen Agent 50 mg/ml injektioneste, liuos, (myyntiluvan haltija: Fatro) osalta. Tutkimusasetelma on nykyisten standardien mukainen. Tutkimuksen vasikat olivat alle yhden kuukauden ikäisiä. Viiden eläimen ryhmät saivat valmistetta 4 mg/painokilo kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan, ja eläimet teurastettiin 30, 40, 50, 60, 70, 80 ja 90 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Munuainen, maksa, rasva, lihas ja injektio kohta (ydin ja ympäröivä kudus) analysoitiin validoidulla HPLC/MS-MS-menetelmällä. Kunkin kudoksen tulosten analyysi johtaa 103 vuorokauden enimmäisvaroaikaan jäämien maksasta poistumisen osalta. Tämä saatiin tilastomenetelmällä, joka on

<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)

eläinlääkekomitean antaman varoaikojen yhdenmukaistamisesta koskevan ohjeen (EMA/CVMP/036/95)<sup>2</sup> mukainen.

Agent 50 mg/ml injektioneste, liuos -valmistetta tutkittiin myös täysikasvuissa naudoilla tehdyissä jäämien poistumista koskevissa tutkimuksissa. Tutkimus oli GLP:n mukainen, ja myyntiluvan haltija (Fatro) pitää sitä alustavana tutkimuksena. Kontrollinäytteitä ei otettu injektiokohtaa ympäröivästä kudoksesta. Mitattu jäämä (gentamisiini) ei ollut vakiintunut merkkijäämä ja HPLC/MS-MS-menetelmän määrittämisen alaraja (LLOQ) oli sama kuin lihas- ja rasvakudoksen MRL-arvo. Stabiiliustietoja ei esitetty. Tutkimuksessa oli neljän eläimen ryhmiä, jotka saivat valmistetta 4 mg/painokilo kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan. Eläimet teurastettiin 21, 35, 49 ja 70 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Munuainen, maksa, rasva, lihas ja injektiokohta analysoitiin. Vuorokauden 70 kohdalla, joka oli viimeinen näytteenottokerta, gentamisiinipitoisuus oli edelleen yli MRL-arvon kaikissa maksa- ja munuaisnäytteissä. Jotkin pitoisuudet olivat yli 2 kertaa nykyistä MRL-arvoa suurempia munuaiskudoksessa ja yli 3 kertaa suurempia maksakudoksessa. Näistä tiedoista ei voida määrittää luotettavaa varoaikaa.

Gentamicina 4% solucion inyectabile -valmisteella (soveltuu valmisteisiin 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 [myyntiluvan haltijat: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven ja Cenavisa]) tehtiin GLP:n mukainen tutkimus. Tutkimus täytti nykyiset standardit, vaikkei rasva- ja lihaskudosta (muuta kuin injektiokohta) analysoitu. Jos otetaan kuitenkin huomioon käytettävissä olevat gentamisiinijäämien poistumista koskevat tiedot kokonaisuudessaan, tiedetään, etteivät rasva- ja lihaskudokset (injektiokohdan lihasta lukuun ottamatta) ole rajoittavia kudoksia. Tutkimukseen mukaan otetut eläimet olivat 6–7 kuukauden ikäisiä märehäviä vasikoita. Neljän eläimen ryhmät saivat valmistetta 4 mg/painokilo 12 tunnin välein 3 vuorokauden ajan, ja eläimet teurastettiin 80, 100, 130 ja 170 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Munuainen, maksa ja injektiokohta (ydin ja ympäröivä kudoksesta) analysoitiin validoidulla HPLC/MS-MS-menetelmällä. Kunkin kudoksen tulosten analyysi johtaa 192 vuorokauden enimmäisvaroikaan jäämien maksasta poistumisen osalta. Tämä laskettiin tilastomenetelmällä.

Toinen vasikoilla tehty tutkimus toimitettiin Vetrigen-valmisteeseen (myyntiluvan haltija: Ceva Sante Animale) liittyen, mutta se ei ole GLP:n mukainen. Tutkimus koskee muita kuin märehäviä eläimiä, jotka painavat noin 50–60 kg. Kolmen eläimen ryhmät saivat valmistetta 4 mg/painokilo 12 tunnin välein 4,5 vuorokauden ajan (9 injektioa), ja eläimet teurastettiin 15 ja 60 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Munuainen, maksa, rasva, lihas ja injektiokohta (ei kontrollinäytettä ympäröivästä kudoksesta) analysoitiin mikrobiologisella menetelmällä, josta ei ole käytettävissä riittäviä validointitietoja. Viimeisenä teurastusajankohtana eli vuorokauden 60 kohdalla jäämäpitoisuudet olivat alle MRL-arvon maksassa ja munuaisissa, mutta tästä ei voida tehdä pitävää johtopäätöstä rasvan, lihaksen ja etenkin injektiokohdan suhteen, sillä näihin liittyvä herkkyysraja oli kaksi kertaa MRL-arvoa suurempi. Kaiken kaikkiaan varoaikaa ei voi päätellä tästä tutkimuksesta.

Genta-ject 10% -valmisteella (myyntiluvan haltija: Dopharma) tehty GLP:n mukainen tutkimus toimitettiin. Tutkimus oli nykyisten standardien mukainen, vaikkakin analyysimenetelmä oli mikrobiologinen eikä injektiokohtaa ympäröivästä kudoksesta otettu kontrollinäytettä (toisaalta eläimiltä analysoitiin kaksi injektiokohtaa, yksi kummaltakin puolelta). Mikrobiologisen määrittämisen validointi oli riittävä. Tutkimukseen mukaan otetut eläimet olivat noin 3 kuukauden ikäisiä ei-märehäviä vasikoita, joita ruokittiin kiinteällä ravinnolla tutkimuksen aikana. Neljän eläimen ryhmät saivat valmistetta 2 mg/painokilo 12 tunnin välein 3 vuorokauden ajan, ja eläimet teurastettiin 76, 90, 104 ja 126 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Munuainen, maksa, lihas, rasva ja injektiokohta analysoitiin. Tilastomenetelmää ei voitu käyttää, sillä kaikista syötävistä kudoksista ei

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

ollut käytettävissä riittävää määrää tietoja. Vaihtoehtoisella menetelmällä, jota käytettiin munuaista koskeviin tietoihin, ja 10 %:n turvamarginaalilla saatiin 139 vuorokauden varoaika.

Forticine Solution 1%- ja 4%-valmisteita (myyntiluvan haltija: Vetoquinol) tutkittiin yhdessä päätutkimuksessa, jossa käytettiin 1 %:n liuosta ja jonka kohteena olivat munuaisten, maksan ja lihaksen, sekä yhdessä varmistavassa tutkimuksessa, jossa vain injektiokohta analysoitiin ja jossa käytettiin 4 %:n liuosta sen jälkeen, kun sen biologinen samanarvoisuus 1 %:n vahvuuden kanssa oli osoitettu plasmasta. Kummassakin tutkimuksessa oli mukana enintään 1,5 kuukauden ikäisiä vasikoita, jotka eivät oletettavasti märehineet. Tutkimukset eivät joko olleet GLP:n mukaisia tai niiden tila oli tuntematon.

Päätutkimuksessa valmistetta annettiin 4 mg/painokilo kerran, mitä seurasi annettiin kolme injektiota (2 mg/painokilo) 12 tunnin välein. Analyysimenetelmässä käytettiin nestekromatografiaa ja fluorometristä määrittystä, mutta menetelmän validiteettia osoittavia tietoja ei ollut käytettävissä; vain kolmea neljästä suositellusta gentamisiinin merkkijäämäkomponentista seurattiin. Vain kaksi eläintä teurastettiin kerrallaan (14 tunnin, 7 vuorokauden, 14 vuorokauden ja 28 vuorokauden kohdalla). Epäselvän ja mahdollisesti vastaavaa MRL-arvoa suuremman LLOQ-arvon takia ei voida tehdä johtopäätöstä lihas- ja maksakudoksessa olevien jäämien suhteen. Munuaiskudoksessa kaikki jäämäpitoisuudet olivat alle nykyisen MRL-arvon viimeisen aikapisteen kohdalla eli 28 vuorokautta viimeisen lääkkeenannon jälkeen, vaikkakin ne olivat suhteellisen lähellä MRL-arvoa (680 ja 700 µg/kg). Kaiken kaikkiaan varoaikaa ei voi päätellä tästä tutkimuksesta.

Varmistavassa injektiokohtaa koskevassa tutkimuksessa ei otettu kontrollinäytettä ympäröivästä kudoksesta, mutta kuudella eläimellä käytettiin kolmea injektiokohtaa eläintä kohden. Annettu annos oli 3 mg/painokilo 8 tunnin välein 3 vuorokauden ajan. Analyysimenetelmä oli bakteriologinen määrittäminen, josta ei ollut käytettävissä riittäviä validointitietoja; LLOQ-arvo oli 100 µg/kg eli kaksi kertaa nykyistä MRL-arvoa (lihaksessa 50 µg/kg) suurempi. Siksi tutkimusta ei ole mahdollista käyttää turvallisen varoajan osoittamiseen siitä huolimatta, ettei herkkyysrajaa (100 µg/kg) ylittäviä jäämiä havaittu.

Gentamicin 40 mg/ml injektioneste, liuos -valmisteella (myyntiluvan haltija: Vetprom) tehtiin toinen GLP:n mukainen tutkimus, jossa oli mukana sekä nautoja että sikoja. Analyysimenetelmänä käytettiin entsyymi-immunologista määrittystä. Tutkimuksesta ei ole täydellistä raporttia vaan ennemminkin yhteenveto. Täydellisiä validointitietoja ei ole saatavilla. Jäämien poistumista seurattiin vain munuaisissa ja maksassa; etenkin injektiokohtaa ei analysoitu. Vain kaksi eläintä teurastettiin kerrallaan. Tutkimus tehtiin märehiville naudoille (350–380 kg). Annettu annos oli 4 mg/painokilo 12 tunnin välein ensimmäisenä vuorokautena ja sen jälkeen 24 tunnin välein 5. vuorokautteen (mukaan lukien) asti. Nautaryhmät teurastettiin 60, 70, 80 ja 90 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Jäämät munuaisissa ja maksassa olivat alle MRL-arvon vuorokauden 80 kohdalla. Tutkimuksen puutteiden takia tästä tutkimuksesta ei voida kuitenkaan päätellä luotettavaa varoaikaa.

Belgian lääkevalvontaviranomaisen arvioimissa myyntiluvan uusimista koskevissa arviointiraporteissa tutkimuksen havaittiin tukevan Genta-ke 5% -valmisteen (myyntiluvan haltija: Kela) varoaikaa vasikoilla. Täydellistä tutkimusraporttia eikä analyttisen menetelmän validointiraporttia ole saatavilla. Tutkimuksen GLP-taso ei ole tiedossa. Tutkimuksessa oli mukana 8–11 viikon ikäisiä ei-märehiviä vasikoita, jotka saivat gentamisiinia 3 mg/painokilo kahdesti vuorokaudessa 3 peräkkäisen vuorokauden ajan. Eläimet teurastettiin 4–5 eläimen ryhmissä 4, 11, 20 ja 89 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Jäämien poistuminen munuaisesta, maksasta, rasvasta, lihaksesta ja injektiokohdasta (ei kontrollinäytettä ympäröivästä kudoksesta) analysoitiin LC-MS/MS-menetelmällä. Viimeisessä aikapisteessä eli vuorokauden 89 kohdalla maksassa havaittiin edelleen MRL-arvoa suurempia jäämiä (2/5 näytteessä). Tilastollisen menetelmän käyttöä maksatietojen arvioinnissa ei pidetä asianmukaisena, sillä homoskedastisuusoletus ei täyty. Muissa kudoksissa voidaan käyttää

vaihtoehtoista menetelmää. Tästä tutkimuksesta ei voida kuitenkaan päätellä varoaikaa, sillä maksassa oli MRL-arvoja suurempia jäämiä vuorokauden 89 kohdalla eikä täydellistä tutkimusraporttia ja analyttisen menetelmän validointiraporttia ole saatavilla.

### **Naudoista saadun lihan ja sisäelimiä varoajat**

Kaiken kaikkiaan kolme tutkimusta mahdollisti seuraavien varoaikojen päättelyn naudoille: 103 vuorokautta Aagent 50 mg/ml -valmisteelle (myyntiluvan haltija: Fatro), 192 vuorokautta Gentacalier 40 mg/ml-, Maycoli inyectable 40 mg/ml-, Gentavall 40 mg/ml-, Vetearsan gentamicina 40 mg/ml-, Gentamiciven 40 mg/ml- ja Purmicina 40 mg/ml -valmisteille (myyntiluvan haltijat: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven ja Cenavisa) ja 139 vuorokautta Genta-ject 10% -valmisteelle (myyntiluvan haltija: Dopharma).

Yhteistä varoaikaa kaikille valmisteille ei ole asianmukaista laskea yhdistetyistä jäämiä koskevista tiedoista, sillä tutkimuksissa käytettiin erilaisia annosohjelmia.

103, 192 ja 139 vuorokauden varoaikoja on käytettävä edellä mainittuihin tiettyihin valmisteisiin, joita käytettiin vastaavissa tutkimuksissa, sikäli kun suositeltu annosohjelma vastaa kyseisessä tutkimuksessa käytettyä tai kun käytetään kokonaisaltistuksen suhteen pienempää tai vastaavaa annosta.

Niissä edellisessä kappaleessa mainituissa valmisteissa, joiden suositellut enimmäisannokset ylittävät vastaavissa jäämätutkimuksissa käytetyt annokset, käytetään suoraan jäämätiedoista johdettua pahimman tapauksen varoaikaa eli 192 vuorokautta sillä ehdolla, että valmisteyhteenvedon suositusten mukainen kokonaisannos ei ylitä varoajan laskennassa käytetyn tutkimuksen kokonaisannosta (eli 24 mg gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti).

Niissä valmisteissa, joissa jäämien poistumista koskevat tutkimukset eivät kata suositeltua annosohjelmaa tai joista tietoja ei ole, käytetään suoraan jäämien poistumista koskevista tiedoista laskettua pahimman tapauksen varoaikaa eli 192 vuorokautta. Tämä koskee annostusohjelmaa, joka on 4 mg/painokilo 12 tunnin välein 3 vuorokauden ajan injektioilavuuden ollessa 20 ml ja pitoisuuden 40 mg/ml. Tämän varoajan katsotaan olevan riittävä kattamaan valmisteiden koostumuserot, jotka voisivat vaikuttaa jäämien poistumismalliin. Tällainen mahdollinen vaikutus pysyy todennäköisesti rajallisena, kun otetaan huomioon käytettävissä olevien valmisteiden koostumukset ja se, että poistuminen tapahtuu hyvin pitkän ajan kuluessa, ja se, että kaikki tässä lausunnossa arvioidut valmisteet ovat vesipitoisia liuoksia. 192 vuorokauden varoaikaa ei voida soveltaa valmisteisiin, joiden suositeltu kokonaisannos ylittää jäämätutkimuksissa käytetyn annoksen eli 24 mg gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti.

Niille valmisteille, joiden kokonaisannos ylittää annoksen, jolle on käytettävissä luotettavat jäämätiedot (eli valmisteet, joiden naudoille annettava kokonaisannos on yli 24 mg gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti), eläinlääkekomitea päätti päätellä varoajat farmakokineettisten periaatteiden perusteella. Tämä ei ole tavanomainen käytäntö eikä siitä mainita eläinlääkekomitean ohjeistuksessa. Tämän lausuntomenettelyn yhteydessä, jossa valmisteilla on jo myyntilupa ja saatavilla on vain vähän jäämien poistumista koskevia tietoja, tällaisen pragmaattisen lähestymistavan katsottiin kuitenkin olevan hyväksyttävä, jotta lääkevalmisteiden saatavuus voitiin taata samalla varmistaa kuluttajaturvallisuus. Farmakokineettisessä lähestymistavassa käytetään havaittuja terminaalisen poistumisen puoliintumisaikoja kudoksissa, tietoihin perustuvia vakiintuneita varoaikoja ja annettavaa annosta, joka mahdollistaa varoaikojen päättelyn, seuraavan kaavan mukaisesti:

$$WP_{uusi} = WP_{vanha} + \{ \log_2(D_{uusi}/D_{vanha}) \times T_{1/2}(\text{lopullinen vaihe}) \} \text{ pyöristetty ylöspäin}$$

jossa  $WP_{uusi}$  on sen valmisteen varoaika, jolle varoaikaa määritetään;  $WP_{vanha}$  on sen valmisteen varoaika, josta varoajan ekstrapolointia ehdotetaan;  $D_{uusi}$  sen valmisteen annos, jolle varoaikaa

määritetään;  $D_{vanha}$  on sen valmisteen annos, josta varoajan ekstrapolointia ehdotetaan;  $T_{1/2}$  (lopullinen vaihe) on terminaalinen puoliintumisaika.

Tätä laskentakaavaa voidaan soveltaa sillä ehdolla, että poistumisella on lineaarinen kinetiikka ja että jakaantuminen kudoksiin on täydellistä, kun jäämät ovat alle MRL-arvon. Laskettu keskimääräinen puoliintumisaika on 20,41 vuorokautta. Tällä menetelmällä saadaan suositeltu ekstrapoloitu varoaika, joka on 214 vuorokautta ja joka perustuu useimpien arvioitujen valmisteiden suositeltuun suurimpaan kokonaisannokseen eli 50 mg gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti. Vain yhden valmisteen (Gentamicin Bremer Pharma, myyntilupa annettu Latviassa, myyntiluvan haltija: Bremer Pharma) suositeltu kokonaisannos on suurempi eli 80 mg gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti. Tällöin suositellaan 228 vuorokauden ekstrapoloitua varoaikaa.

On painotettava, että ekstrapolaatiomenetelmä on pragmaattinen lähestymistapa, jolla pyritään säilyttämään valmisteen saatavuus samalla, kun varmistetaan kuluttajaturvallisuus. Tiedoissa tiedetään olevan joitakin epävarmuuksia terminaalisen puoliintumisajan ja poistumisen kinetiikan annoslineaarisuuden suhteen; nämä kumpikin ovat ehtoja, joiden on täytyttävä, jotta ekstrapolaatiota voidaan käyttää oikein. Aikomuksena on keskittyä niihin tämän menettelyn valmisteisiin, joiden suositeltu enimmäisannos on suuri ja joiden varoaikaa ei voida määrittää perinteisin keinoin jäämätietojen perusteella. Valmisteille, joiden suositeltu enimmäisannos on pienempi kuin jäämätutkimusten pahimmissa tapauksissa käytetty (24 mg gentamisiinia painokiloa kohti), tämän ekstrapolaatiomenetelmän käyttöä ei pidetä sopivana, koska pisimmän lasketun varoajan käyttö sekoittaa yleisen turvallisuusmarginaalin ja peittää spesifisten ja riittävien tietojen puutteen.

Joitakin kyseessä olevia valmisteita voidaan käyttää vanhemmille eläimille kuin mitä tutkimuksissa on käytetty. Tämä johtaa injektioiden suurempiin kokonaistilavuuksiin, mitä voi seurata hitain poistumisnopeus injektiokohdan boluksen pienentyneen pinta-alan ja tilavuuden suhteen takia. Siksi varoikoja ei voida ekstrapoloida suurempiin injektio-tilavuuksiin kuin mitä tutkimuksissa on käytetty. Kaikkien kerättyjen tietojen perusteella vaikuttaa kuitenkin siltä, että injektio kohta ei ole rajoittava kudos, ainakaan injektio-tilavuuden ollessa enintään 20 ml vasikoilla, ja siksi suurempi injektio-tilavuuksiin liittyvän riskin kuluttajille voidaan katsoa pysyvän pienenä.

Märehtiville eläimille vahvistettiin 192 vuorokauden varoaika; komitea kuitenkin pitää sitä sopivana myös ei-märehtiville vasikoille. Arvioidut valmisteet ovat itse asiassa parenteraaliseen injektioon ja siksi ruoansulatukseen liittyvän fysiologian vaikutus on todennäköisesti hyvin pieni. Lisäksi Aagent 50 mg/ml injektioneste, liuos -valmisteella (myyntiluvan haltija: Fatro) ja Genta-ject 10% -valmisteella (myyntiluvan haltija: Dopharma) tehtyjen tutkimusten vertailu osoittaa, että jäämien poistuminen ei ole hitaampaa hyvin nuorilla eläimillä, koska alle yhden kuukauden ikäisten vasikoiden, jotka saavat maidonkorviketta ja kiinteää lisäravintoa, varoaika on lyhyempi (103 vuorokautta) kuin kiinteää ravintoa saavien vanhempien vasikoiden. Forticine Solution 1% -valmisteella (myyntiluvan haltija: Vetoquinol) havaittu nopea poistuminen, myös nuorille vasikoille annettuna, jotka saivat maidonkorviketta, vahvistaa tätä jossain määrin. Gentamisiini-jäämien poistumisaika on sitä paitsi pitkä, ja se kattaa useimmissa tapauksissa ajanjakson, jolloin eläimet jo märehivät, ainakin osittain.

### **Jäämien poistuminen sioista saadusta lihasta ja sisäelimistä**

Kaikissa toimitetuissa jäämien poistumista koskevissa tutkimuksissa gentamisiinia käytettiin injisoitavana vesipitoisena liuksena, ja se annettiin lihakseen.

Saatavilla on valmistetta Aagent 50 mg/ml injektioneste, liuos (myyntiluvan haltija: Fatro) koskeva tutkimus. Tämä porsailla tehty tutkimus on GLP:n mukainen; tutkimusasetelma on nykyisten standardien mukainen. Porsaat olivat alle yhden kuukauden ikäisiä. Viiden eläimen ryhmät saivat valmistetta 4 mg painokiloa kohti kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan, ja eläimet teurastettiin 30, 40, 50 ja 60 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Munuainen, maksa, nahka- ja rasva, lihas sekä injektio kohta (ydin ja ympäröivä kudos) analysoitiin validoidulla HPLC/MS-MS-

menetelmällä. Kunkin kudoksen tulosten analyysi johtaa 66 vuorokauden enimmäisvaroaikaan jäämien nahka- ja rasvakudoksesta sekä injektiokohdasta poistumisen osalta. Tämä saatiin vaihtoehtoisella laskentamenetelmällä.

Agent 50 mg/ml injektioneste, liuos -valmistetta tutkittiin myös täysikasvuissa sioilla tehdyissä jäämien poistumista koskevissa tutkimuksissa. Tutkimus oli GLP:n mukainen, ja myyntiluvan haltija (Fatro) pitää sitä alustavana tutkimuksena. Injektiokohtaa ympäröivästä kudoksesta ei analysoitu kontrollinäytettä. Yhdistettyä nahka- ja rasvanäytettä ei analysoitu, sillä vain rasvanäyte otettiin. Mitattu jäämä (gentamisiini) ei ollut merkkijäämä, ja HPLC/MS-MS-menetelmän määrittämisen alaraja (LLOQ) oli sama kuin lihas- ja rasvakudoksen MRL-arvo. Stabiilisuustietoja ei esitetty. Neljän täysikasvuisten sian ryhmät saivat valmistetta 4 mg painokiloa kohti kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan, ja eläimet teurastettiin 7, 21, 35 ja 49 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta; munuainen, maksa, rasva, lihas ja injektiokohta analysoitiin. Vuorokauden 49 kohdalla eli viimeisenä näytteenottoajankohtana munuais- ja maksakudoksessa olevat jäämät olivat yli MRL-arvon kaikissa näytteissä; jotkin arvot olivat munuaisissa yli kaksi kertaa MRL-arvon ja maksassa yli kolme kertaa MRL-arvon. Lisäksi yksi injektiokohdan pitoisuus oli edelleen hieman MRL-arvoa suurempi vuorokauden 49 kohdalla. Siksi näistä tiedoista ei voida määrittää luotettavaa varoaikaa.

Saatavilla on toinen sioilla tehty tutkimus, joka koskee Vetrigen-valmistetta (myyntiluvan haltija: Ceva Sante Animale). Tutkimus ei ole GLP:n mukainen. Tutkimuksen eläimet painoivat 23–27 kg. Ryhmät, joissa oli vain kolme eläintä, saivat valmistetta 4 mg/painokilo 12 tunnin välein 4,5 vuorokauden ajan (9 injektiota), ja eläimet teurastettiin 15 ja 60 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Munuainen, maksa, rasva, lihas ja injektiokohta (ympäröivästä kudoksesta ei ole kontrollinäytettä) analysoitiin mikrobiologisella menetelmällä, josta ei ole käytettävissä riittäviä validointitietoja. Viimeisenä teurastusajankohtana eli vuorokauden 60 kohdalla jäämäpitoisuudet olivat alle MRL-arvon maksassa ja munuaisissa, mutta tästä ei voida tehdä pitävää johtopäätöstä rasvan, lihaksen ja etenkin injektiokohdan suhteen, sillä näihin liittyvä herkkyysraja oli kaksi kertaa MRL-arvoa suurempi. Luotettavaa varoaikaa ei voi päätellä tästä tutkimuksesta.

Gentavall 5 mg/ml -valmisteella (myyntiluvan haltija: Mevet) tehty tutkimus ei selvästikään ollut GLP:n mukainen (tutkimuksessa annettiin yllättävän pieni annos (5 mg) eläintä kohden vastasyntyneille porsaille (3–5 vuorokautta vanhoja) ja lääke annettiin kerran). Muutoin sitä voidaan pitää nykyisten standardien mukaisena, vaikkei lihaskudosta (muuta kuin injektiokohtaa) eikä rasvakudosta analysoitu; tämä voidaan hyväksyä, sillä tiedetään, etteivät nämä kudokset ole rajoittavia gentamisiinijäämien poistumisen suhteen. Tutkimuksessa käytettiin validoitua HPLC-MS/MS-analyysimenetelmää. Neljän eläimen ryhmät teurastettiin 40, 45 ja 50 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Munuainen, maksa ja injektiokohta analysoitiin. Eläinten koon takia kontrollinäytettä injektiokohtaa ympäröivästä kudoksesta ei voitu ottaa. Kun otetaan huomioon annettu annos, poistuminen oli odotetusti nopeaa kaikissa kudoksissa ja pitoisuudet olivat alle MRL-arvon ensimmäisenä ajankohtana eli 40 vuorokauden kohdalla. Näistä tiedoista määritetty varoaika, joka perustuu vaihtoehtoiseen menetelmään ja 10 %:n turvallisuusmarginaaliin ja joka koskee 5 mg:n kerta-annosta eläintä kohden, on porsaille 44 vuorokautta.

Gentamicin 40 mg/ml injektioneste, liuos -valmisteella (myyntiluvan haltija: Vetprom) tehtiin GLP:n mukainen tutkimus, jossa oli mukana sekä nautoja että sikoja. Analyysimenetelmänä käytettiin entsyymi-immunologista määrittämistä. Tutkimuksesta ei ole täydellistä raporttia vaan ennemminkin yhteenveto. Täydellisiä validointitietoja ei ole saatavilla. Jäämien poistumista seurattiin vain munuaisissa ja maksassa; etenkin injektiokohtaa ei analysoitu. Vain kaksi eläintä teurastettiin kerrallaan. Tutkimus tehtiin märehdiville naudoille (350–380 kg) ja 35–40 kg painaville sioille. Annettu annos oli 4 mg/painokilo 12 tunnin välein ensimmäisenä vuorokautena ja sen jälkeen 24 tunnin välein 5. vuorokautteen (mukaan lukien) asti. Sikaryhmät teurastettiin 14, 28, 35 ja 40 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Jäämät munuaisissa ja maksassa olivat alle MRL-arvon vuorokauden 28

kohdalla. Tutkimuksen puutteiden takia tästä tutkimuksesta ei voida kuitenkaan päätellä luotettavaa varoaikaa.

Belgian lääkevalvontaviranomaisen arvioimissa myyntiluvan uusimista koskevissa arviointiraporteissa havaittiin kaksi tutkimusta, jotka tukevat Genta-kel 5% -valmisteeseen (myyntiluvan haltija: Kela) ja Gentaveto-5-valmisteeseen (myyntiluvan haltija: VMD) varoaikoja vasikoilla. Genta-kel 5% -valmistetta koskevasta tutkimuksesta ei ole saatavilla täydellistä raporttia, kun taas Gentaveto-5-valmisteeseen tutkimuksesta on täydellinen raportti.

Genta-kel 5% -valmisteeseen (myyntiluvan haltija: Kela) tutkimuksessa porsaille annettu annos oli 3 mg/painokilo kahdesti vuorokaudessa; hoidon kestoa ei pystytty selvittämään. Neljän tai viiden eläimen ryhmät teurastettiin 3, 10, 17, 27, 67 ja 89 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Munuainen, maksa, rasva, lihas ja injektio kohta (ei ympäröivää kudosta) analysoitiin LC-MS/MS-menetelmällä; rasvakudoksen tuloksia ei kuitenkaan ole saatavilla. Tutkimuksesta ei voida määrittää varoaikaa, sillä MRL-arvoa suurempia jäämiä havaittiin kaikissa kudoksissa, joista oli saatavilla riittävästi tietoja viimeisen aikapisteen kohdalla eli 89 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta.

Gentaveto-5-valmisteeseen (myyntiluvan haltija: VMD) tutkimus tehtiin sioilla, jotka painoivat 3,75–8 kg; käytetty annos oli 5 mg/painokilo 12 tunnin välein 5 vuorokauden ajan. Viiden eläimen ryhmät teurastettiin 14, 42, 70 ja 112 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Jäämien poistuminen munuais-, maksa-, nahka- ja rasvakudoksesta sekä injektio kohdasta analysoitiin validoidulla LC-MS/MS-menetelmällä. Injektio kohtaa ympäröivästä kudoksesta ei otettu kontrollinäytettä, mutta eläintä kohden analysoitiin kaksi näytepaikkaa ja näytepaikkojen katsottiin olevan riittävän lähellä toisiaan. Viimeisen aikapisteen kohdalla eli 112 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta kaikki pitoisuudet olivat alle MRL-arvon. Hyväksytty 146 vuorokauden varoaika määritettiin vaihtoehtoisella menetelmällä, jonka turvallisuusmarginaali on 30 %, ja sitä voidaan pitää kuluttajille turvallisena.

### **Varoajat sioille**

Sioille tehdyistä tutkimuksista havaittiin kolme tutkimusta, joista voitiin määrittää riittävän luotettava varoaika sioille. Nämä tutkimukset tehtiin Gentavall 5 mg/ml -valmisteella (myyntiluvan haltija: Mevet), Aagent 50 mg/ml injektioneeste, liuos -valmisteella (myyntiluvan haltija: Fatro) ja Gentaveto-5-valmisteella (myyntiluvan haltija: VMD). Varoajat olivat vastaavasti 44, 66 ja 146 vuorokautta. Niissä ei käytetty samaa annostusta.

On syytä huomioida, että porsaiden 44 vuorokauden varoaika, joka perustuu Gentavall 5 mg/ml -valmisteella (myyntiluvan haltija: Mevet) tehtyyn tutkimukseen, vastaa hyvin erityisiä käyttöolosuhteita (yksi 5 mg:n kertainjektio vastasyntyneille).

Päätelmänä voidaan todeta, että 44, 66 ja 146 vuorokauden varoaikoja on käytettävä edellä mainittuihin vastaavissa tutkimuksissa käytettyihin valmisteisiin, sikäli kun suositeltu annos-ohjelma vastaa kyseisessä tutkimuksessa käytettyä tai kun käytetään kokonaisaltistuksen suhteen pienempää tai vastaavaa annosta.

Niissä edellisessä kappaleessa mainituissa valmisteissa, joiden suositellut enimmäisannokset ylittävät jäämätutkimuksissa käytetyt annokset, käytetään suoraan jäämätiedoista johdettua pahimman tapauksen varoaikaa eli 146 vuorokautta sillä ehdolla, että valmisteyhteenvedon suositusten mukainen kokonaisannos ei ylitä varoajan laskennassa käytetyn tutkimuksen kokonaisannosta (eli 50 mg gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti).

146 vuorokauden varoaikaa voidaan myös käyttää muihin valmisteisiin sillä ehdolla, että suositusten mukainen kokonaisannos ei ylitä vastaavassa tutkimuksessa käytettyä kokonaisannosta (50 mg gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti). On havaittu, että asiaankuuluvassa tutkimuksessa (50 mg

gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti) annettu annos näyttää kattavan kaikki nykyiset suositellut annokset. Tämän pahimman tapauksen varoajan katsotaan olevan riittävä kattamaan mahdolliset valmisteiden koostumuseroista johtuvat vaikutukset. Vaikuttaa itse asiassa siltä, että saatavilla olevien valmisteiden koostumukset ovat hyvin samankaltaisia, kuten yleiset säilytysaineet ja puskurijärjestelmät, jotka eivät todennäköisesti vaikuta imeytymisnopeuteen ja joita on suhteellisesti hyvin pieniä määriä. Poistumisaika on lisäksi hyvin pitkä ja kaikki tässä menettelyssä arvioidut valmisteet ovat vesipitoisia liuoksia.

Kaikki sioille määritetyt varoajat koskevat 1 ml:n enimmäisinjektiotilavuutta (pitoisuus 50 mg/ml) eikä niitä voi suoraan ekstrapoloida suuremmille tilavuuksille tai annoksille injektiokohtaa kohden. Siksi injektiotilavuus saa olla enintään 1 ml injektiokohtaa kohden tai 50 mg gentamisiinia injektiokohtaa kohden valmisteille, joiden vahvuus on yli 50 mg gentamisiinia millilitraa kohden.

### **Jäämien poistumista koskevat tiedot – naudoista saatu maito**

Ainoat jäämien poistumista lehmänmaidosta koskevat tiedot on saatavana Agent 50 mg/ml injektioneste, liuos -valmisteesta (myyntiluvan haltija: Fatro), vaikkei valmisteella ole myyntilupaa maitoa tuottaville lehmille. Myyntiluvan haltija pitää tutkimusta avaintutkimuksena, ja siinä oli mukana vain kahdeksan eläintä. Mitattu (gentamisiini)jäämä ei vastannut vakiintunutta merkkijäämää eivätkä saatavilla olleet tiedot riittäneet varmistamaan HPLC-MS/MS-analyysimenetelmän validiteettia. Annettu annos oli 4 mg/painokilo kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan. Jäämäpitoisuudet maidossa määritettiin 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 ja 96 vuorokauden kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Eläinten ja havaintojen pieni määrä ei mahdollistanut tulosten analysointia TTSC-tilastomenetelmällä (time to safe concentration, turvallisen pitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika) tai SCLR-tilastomenetelmällä (safe concentrations, based on linear regression eli lineaarisen regressioanalyysin avulla laskettava turvallinen pitoisuus; mahdollistaa määrittämisen alarajaa pienemmät mittaustulokset) eläinlääkekomitean antaman maidon varoajien määrittämistä koskevan ohjeen (Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk, EMEA/CVMP/473/98)<sup>3</sup> mukaisesti. SCPM-menetelmän (safe concentrations, based on data per time point, eli aikapisteiden tietojen perusteella laskettu turvallinen pitoisuus; mahdollistaa määrittämisen alarajan alapuoliset tiedot) avulla laskettiin 72 vuorokauden varoaika. Tämä vastaa ensimmäisiä aikapisteitä, jolloin kaikki pitoisuudet olivat alle MRL-arvon, vaikkakin jäämät olivat alle MRL-arvon 7 eläimellä 8:sta 48 tunnin kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Kaiken kaikkiaan tämän tutkimuksen tiedot eivät olleet riittävät maidon varoajan määrittämiseen.

Eläinlääkekomitean (CVMP) gentamisiinia koskevassa Euroopan julkisessa arviointiraportissa (EPMAR) (EMA/CVMP/619817/2015)<sup>4</sup> kuvatussa maidon jäämätutkimuksessa viisi maitoa tuottavaa lehmää sai toistuvan annoksen gentamisiinia (4 mg/painokilo/vrk) lihakseen 3 vuorokauden ajan. Maitonäytteet otettiin enintään 90 tunnin kuluttua viimeisestä lääkkeenannosta. Syötävien kudosten ja maidon gentamisiinijäämät määritettiin mikrobiologisella määrittelyllä; määrittämisen raja oli 50 µg/kg (1/2 MRL-arvosta). Otetuissa maitonäytteissä ei havaittu antimikrobisesti vaikuttavia jäämiä, mikä viittaa kaiken kaikkiaan hyvin nopeaan poistumiseen.

Pragmaattiselta kannalta on asianmukaista noudattaa nykyisin hyväksytyä maidon enimmäisvaroaikaa eli 7:ää vuorokautta kaikkiin valmisteisiin, joiden kohde-eläinlajeina on maitoa tuottavat lehmät. Näin säilytetään valmisteen saatavuus maitoa tuottaville lehmille samalla, kun varmistetaan kuluttajaturvallisuus. Tähän varoikaan sisältyy laaja turvamarginaali saatavissa olevien tietojen mukaan.

<sup>3</sup> CVMP Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk (EMEA/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)



## **Yleisiä näkökohtia**

Eläinlääkekomitean saamien tietojen perusteella muutamien valmisteiden tuotetiedoissa annetut annostusohjeet ovat epäselviä. Kunkin kansallisen toimivaltaisen viranomaisen vastuulla on soveltaa tämän hyväksytyyn valmisteyhteenvedon suositeltuun enimmäisannokseen perustuvan lausunnon suosituksia ja ryhtyä toimenpiteisiin, jos tuotetietojen suosituksia ei voida asianmukaisesti tulkita.

Lääkkeenanto laskimoon ei todennäköisesti aiheuta suurempia jäämäpitoisuuksia kuin lääkkeenanto lihakseen, ja siten nahanalaisen lääkkeenannon perusteella määritetyt varoaikoja voidaan suositella myös laskimonsisäiseen lääkkeenantoon. Lääkkeenantoa nahan alle ei kuitenkaan enää suositella naudoille eikä sioille, sillä poistumisen kinetiikkaa injektiokohdasta ei edelleenkään tunneta ja se voi olla rajoittava.

Samoja perusteita, joita käytetään vaikuttavana aineena pelkkää gentamisiiniä sisältävien valmisteiden varoajien perustana, voidaan soveltaa myös gentamisiiniin yhdessä trimetopriimin ja sulfadimetoksiinin kanssa. Itse asiassa, kun otetaan huomioon gentamisiinin erityisen pitkä pysyvyys kudoksissa, toisin kuin yhdistelmävalmisteiden muiden aineiden tapauksessa, trimetopriimia ja sulfadimetoksiinia sisältävien valmisteiden yleisesti hyväksytyjen varoajien kannalta ei ole mitään syytä odottaa pitkäaikaisia vaikutuksia jäämiin yhteisvaikutuksen takia.

Toistuva hoitokuuri tietyllä aikavälillä johtaa hyvin todennäköisesti gentamisiinijäämien kerääntymiseen hoidettujen eläinten maksaan, munuaisiin ja mahdollisesti injektiokohtiin. Siksi tuotetiedoissa on ilmoitettava selvästi, että toistuvaa hoitokuuria varoajana on vältettävä.

## **3. Hyödyn ja riskien arviointi**

Tässä lausunntomenettelyssä ei ole arvioitu laatua, kohde-eläinten turvallisuutta, käyttäjän turvallisuutta, ympäristöriskiä eikä tehoa.

Nautojen (lihan ja maidon) ja sikojen varoajia on muutettava suositusten mukaan kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi.

Lääkkeenantoa nahan alle ei kuitenkaan enää suositella naudoille eikä sioille, sillä poistumisen kinetiikkaa injektiokohdasta ei edelleenkään tunneta ja se voi olla rajoittava.

Tuotetietoihin on lisättävä varoituslause, jossa neuvotaan, että toistuvaa hoitokuuria varoajana on vältettävä.

Tässä menettelyssä arvioitujen valmisteiden yleistä hyöty-riskisuhdetta pidettiin suotuisana, mikäli tuotetietoihin tehdään suositellut muutokset (ks. liite III).

## **Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmarkintöjen ja pakkauselosteen muuttamiselle**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- jäämien poistumista naudoista ja sioista koskevien tietojen pohjalta eläinlääkekomitea katsoi, että nautojen (lihan ja maidon) ja sikojen varoajia on muutettava kuluttajaturvallisuuden takaamiseksi
- koska jäämien poistumista koskevia tietoja ei ole nahan alle annetusta lääkkeestä, eläinlääkekomitea katsoi, että lääkkeenanto nautojen ja sikojen nahan alle on poistettava tuotetiedoista

- toistuva hoitokuuri tietyllä aikavälillä johtaa hyvin todennäköisesti gentamisiiniinjäämien kerääntymiseen hoidettujen eläinten maksaan, munuaisiin ja mahdollisesti injektiokohtiin; eläinlääkekomitea katsoi, että tuotetietoihin on lisättävä varoituslause, jossa neuvotaan, että toistuvaa hoitokuuria varoaikana on vältettävä
- eläinlääkekomitea katsoi, että tässä menettelyssä arvioitujen valmisteiden yleinen hyöty-riskisuhde on suotuisa, mikäli tuotetietoihin tehdään suositellut muutokset

eläinlääkekomitea suosittelee kaikkien gentamisiinia sisältävien eläinlääkevalmisteiden, joita annetaan injektionesteenä, liuoksena naudoille ja sioille, myyntilupien muuttamista (ks. liite I) siten, että valmisteyhteenvedoihin, myyntipäällyksmerkintöihin ja pakkausselosteisiin tehdään suositellut tuotetietojen muutokset, jotka on esitetty liitteessä III.

## **Liite III**

### **Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset**

## **A. Liitteessä I lueteltu Aagent 50 mg/ml (myyntiluvan haltija: Fatro S.p.A.)**

Kun tuotetietojen mukaisesti suositeltu suurin kokonaisannos ei ole yli 12 mg:aa gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti naudoilla ja sioilla, on käytettävä alla olevaa sanamuotoa:

### **Valmisteyhteenveto**

#### **4.9 Annostus ja antotapa**

Poista soveltuvin osin viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla ja porsailla.

Älä anna sioille yli 1 ml:aa injektiokohtaa kohden.

Uusintainjektiot on annettava eri injektiokohtiin.

#### **4.11 Varo aika**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuasiin ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varo aikana on vältettävä.

##### Vasikat:

Lihakseen tai laskimoon: Liha ja sisäelimet: 103 vuorokautta.

##### Porsaat:

Liha ja sisäelimet: 66 vuorokautta.

### **Myyntipäällysmarkinnät:**

#### **7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Poista soveltuvin osin viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla ja porsailla.

#### **8. VAROAIKA**

##### Vasikat:

I.m., i.v.: Liha ja sisäelimet: 103 vuorokautta.

##### Porsaat:

Liha ja sisäelimet: 66 vuorokautta.

### **Pakkausseloste:**

#### **8. ANNOTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN**

Poista soveltuvin osin viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla ja porsailla.

Älä anna sioille yli 1 ml:aa injektiokohtaa kohden.

Uusintainjektiot on annettava eri injektiokohtiin.

#### **10. VAROAIKA**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuasiin ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varo aikana on vältettävä.

Vasikat:

Lihakseen tai laskimoon: Liha ja sisäelimet: 103 vuorokautta.

Porsaas:

Liha ja sisäelimet: 66 vuorokautta.

## **B. Liitteessä I lueteltu Genta-ject 10% (myyntiluvan haltija: Dopharma Research B.V.)**

Kun nauta ja/tai sika on jo hyväksytty kohde-eläinlajiksi ja jos tuotetietojen mukaisesti suositeltu suurin kokonaisannos ei ole yli 12 mg:aa gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti naudoilla ja 50 mg gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti sioilla, on käytettävä alla olevaa, asianmukaiseen eläinlajiin liittyvää sanamuotoa:

### **Valmisteyhteenvedo**

#### **4.9 Annostus ja antotapa**

Poista soveltuvien osien viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla ja sioilla.

Älä anna sioille yli 50 mg gentamisiinia injektiokohtaa kohden.

Uusintainjektiot on annettava eri injektiokohtiin.

#### **4.11 Varoika**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuaisiin ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuria varoikana on vältettävä.

Naudat:

Lihakseen tai laskimoon: Liha ja sisäelimet: 139 vuorokautta.

Siat:

Liha ja sisäelimet: 146 vuorokautta.

### **Myyntipäällysmarkinnat:**

<b>7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)</b>
---

Poista soveltuvien osien viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla ja sioilla.

<b>8. VAROAIKA</b>
--------------------

Naudat:

I.m., i.v.: Liha ja sisäelimet: 139 vuorokautta.

Siat:

Liha ja sisäelimet: 146 vuorokautta.

### **Pakkausseloste:**

#### **8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN**

Poista soveltuvien osien viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla ja sioilla.

Älä anna sioille yli 50 mg gentamisiinia injektiokohtaa kohden.

Uusintainjektiot on annettava eri injektiokohtiin.

#### **10. VAROAIKA**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuaisiin ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuria varoikana on vältettävä.

Naudat:

Lihakseen tai laskimoon: Liha ja sisäelimet: 139 vuorokautta.

Siat:

Liha ja sisäelimet: 146 vuorokautta.

## **C. Liitteessä I lueteltu Gentavall 5 mg/ml (myyntiluvan haltija: Mevet S.A.U.)**

Kun tuotetietojen mukaisesti suositeltu suurin kokonaisannos ei ole yli 5 mg:aa gentamisiinia emäksenä eläintä kohden sioilla, on käytettävä alla olevaa sanamuotoa:

### **Valmisteyhteenvedo**

#### **4.11 Varoaika**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuaisiin ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varoaikana on vältettävä.

Porsaat:

Liha ja sisäelimet: 44 vuorokautta.

### **Myyntipäällysmerkinnät:**

<b>8. VAROAIKA</b>
--------------------

Porsaat:

Liha ja sisäelimet: 44 vuorokautta.

### **Pakkausseloste:**

#### **10. VAROAIKA**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuaisiin ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varoaikana on vältettävä.

Porsaat:

Liha ja sisäelimet: 44 vuorokautta.



## **D. Liitteessä I lueteltu Gentaveto-5 (50 mg/ml) (myyntiluvan haltija: V.M.D. n.v.)**

Kun tuotetietojen mukaisesti suositeltu suurin kokonaisannos ei ole yli 50 mg:aa gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti sioilla, on käytettävä alla olevaa sanamuotoa:

### **Valmisteyhteenveto**

#### **4.9 Annostus ja antotapa**

Uusintainjektiot on annettava eri injektiokohtiin.

Älä anna sioille yli 1 ml:aa injektiokohtaa kohden.

#### **4.11 Varoika**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuasiin ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varoikana on vältettävä.

Siat:

Liha ja sisäelimet: 146 vuorokautta.

### **Myyntipäällyksmerkinnät:**

<b>7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)</b>
---

Uusintainjektiot on annettava eri injektiokohtiin.

<b>8. VAROAIKA</b>
--------------------

Siat:

Liha ja sisäelimet: 146 vuorokautta.

### **Pakkausseloste:**

#### **8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN**

Uusintainjektiot on annettava eri injektiokohtiin.

Älä anna sioille yli 1 ml:aa injektiokohtaa kohden.

#### **10. VAROAIKA**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuasiin ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varoikana on vältettävä.

Siat:

Liha ja sisäelimet: 146 vuorokautta.

## **E. Gentamicin Bremer Pharma lueteltu liitteessä I (myyntiluvan haltija: Bremer Pharma GmbH)**

Kun tuotetietojen mukaisesti suositeltu suurin kokonaisannos on enintään 80 mg:aa gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti naudoilla, on käytettävä alla olevaa sanamuotoa:

### **Valmisteyhteenveto**

#### **4.9 Annostus ja antotapa**

Poista soveltuvien osien viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla.

Uusintainjektiot on annettava eri injeksiokohtiin.

#### **4.11 Varoika**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuaiseen ja injeksiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varoikana on vältettävä.

Naudat:

Lihakseen tai laskimoon: Liha ja sisäelimet: 228 vuorokautta.

### **Myyntipäällyksmerkinnät:**

<b>7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)</b>
---

Poista soveltuvien osien viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla.

<b>8. VAROAIKA</b>
--------------------

Naudat:

I.m., i.v.: Liha ja sisäelimet: 228 vuorokautta.

### **Pakkausseloste:**

#### **8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN**

Poista soveltuvien osien viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla.

Uusintainjektiot on annettava eri injeksiokohtiin.

#### **10. VAROAIKA**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuaiseen ja injeksiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varoikana on vältettävä.

Naudat:

Lihakseen tai laskimoon: Liha ja sisäelimet: 228 vuorokautta.

## **F. Kaikki muut liitteessä I luetellut valmisteet, joiden suositellut kokonaisannokset eivät ole yli 24 mg gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti naudoilla ja 50 mg gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti sioilla**

Kun naudat ja/tai siat on jo hyväksytty kohde-eläinlajiksi ja jos tuotetietojen mukaisesti suositeltu suurin gentamisiinin kokonaisannos ei ole yli 24 mg:aa gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti naudoilla ja 50 mg gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti sioilla, on käytettävä alla olevaa, asianmukaiseen eläinlajiin liittyvää sanamuotoa:

### **Valmisteyhteenveto**

#### **4.9 Annostus ja antotapa**

Poista soveltuvin osin viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla ja sioilla.

Valmisteet, joiden vahvuus on enintään 50 mg gentamisiinia millilitraa kohti: Älä anna sioille yli 1 ml:aa injektiokohtaa kohden.

Valmisteet, joiden vahvuus on yli 50 mg gentamisiinia millilitraa kohti: Älä anna sioille yli 50 mg gentamisiinia injektiokohtaa kohden.

Uusintainjektiot on annettava eri injektiokohtiin.

#### **4.11 Varo aika**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuaisiin ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varoaikana on vältettävä.

##### Naudat:

Lihakseen tai laskimoon: Liha ja sisäelimet: 192 vuorokautta.

##### Siat:

Liha ja sisäelimet: 146 vuorokautta.

### **Myyntipäällysmarkinnat:**

<b>7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)</b>
---

Poista soveltuvin osin viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla ja sioilla.

<b>8. VAROAIKA</b>
--------------------

##### Naudat:

I.m., i.v.: Liha ja sisäelimet: 192 vuorokautta.

##### Siat:

Liha ja sisäelimet: 146 vuorokautta.

## **Pakkausseloste:**

### **8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN**

Poista soveltuvien osien viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla ja sioilla.

Valmisteet, joiden vahvuus on enintään 50 mg gentamisiinia millilitraa kohti: Älä anna sioille yli 1 ml:aa injektiokohtaa kohden.

Valmisteet, joiden vahvuus on yli 50 mg gentamisiinia millilitraa kohti: Älä anna sioille yli 50 mg gentamisiinia injektiokohtaa kohden.

Uusintainjektiot on annettava eri injektiokohtiin.

### **10. VAROAIKA**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuaisiin ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varoaikana on vältettävä.

#### Naudat:

Lihakseen tai laskimoon: Liha ja sisäelimet: 192 vuorokautta.

#### Siat:

Liha ja sisäelimet: 146 vuorokautta.

## **G. Liitteessä I luetellut valmisteet, joiden suositeltu kokonaisannos on 24–50 mg gentamisiinia emäksenä painokiloa kohti naudoilla**

### **Valmisteyhteenveto**

#### **4.9 Annostus ja antotapa**

Poista soveltuvin osin viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla.

Uusintainjektiot on annettava eri injektiokohtiin.

#### **4.11 Varo aika**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuaisiin ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varoaikana on vältettävä.

Naudat:

Lihakseen tai laskimoon: Liha ja sisäelimet: 214 vuorokautta.

### **Myyntipäällysmarkinnat:**

<b>7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)</b>
---

Poista soveltuvin osin viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla.

<b>8. VAROAIKA</b>
--------------------

Naudat:

I.m., i.v.: Liha ja sisäelimet: 214 vuorokautta.

### **Pakkausseloste:**

#### **8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN**

Poista soveltuvin osin viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla.

Uusintainjektiot on annettava eri injektiokohtiin.

#### **10. VAROAIKA**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuaisiin ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varoaikana on vältettävä.

Naudat:

Lihakseen tai laskimoon: Liha ja sisäelimet: 214 vuorokautta.

## **H. Liitteessä I luetellut valmisteet, joissa maitoa tuottavat lehmät ovat jo hyväksytyt kohde-eläinlaji**

### **Valmisteyhteenveto**

#### **4.9 Annostus ja antotapa**

Poista soveltuvien osien viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla.

Uusintainjektiot on annettava eri injektiokohtiin.

#### **4.11 Varo aika**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuaiseen ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varoajana on vältettävä.

Naudat:

Lihakseen tai laskimoon:

Liha ja sisäelimet: *edellä olevan liitteen III asianmukaisten kohtien suositusten mukaan.*

Maito: 7 vuorokautta.

### **Myyntipäällysmarkinnat:**

<b>7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)</b>
---

Poista soveltuvien osien viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla.

<b>8. VAROAJA</b>
-------------------

Naudat:

I.m., i.v.:

Liha ja sisäelimet: *edellä olevan liitteen III asianmukaisten kohtien suositusten mukaan.*

Maito: 7 vuorokautta.

### **Pakkauseloste:**

#### **8. ANNOTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN**

Poista soveltuvien osien viitteet nahanalaiseen käyttöön naudoilla.

Uusintainjektiot on annettava eri injektiokohtiin.

#### **10. VAROAJA**

Koska gentamisiini kerääntyy maksaan, munuaiseen ja injektiokohtaan, toistuvaa hoitokuuria varoajana on vältettävä.

Naudat:

Lihakseen tai laskimoon:

Liha ja sisäelimet: *edellä olevan liitteen III asianmukaisten kohtien suositusten mukaan.*

Maito: 7 päivää.