

Prilog I.

Popis nazivâ, farmaceutskog oblika, jačina veterinarsko-medicinskih proizvoda, vrsta životinja, putova primjene, podnositelja zahtjeva/nositelja odobrenja za stavljanje u promet u državama članicama

Država članica EU-a/EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, telad, svinje, konji, ždrijebad, psi, mačke	SC, IM, sporo intravenozno injiciranje (IV)
Belgija	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji, psi, mačke	SC, IM, sporo intravenozno injiciranje
Belgija	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje	IM
Belgija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda (telad)	IM
Bugarska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, psi, mačke	IM, SC, IV

Bugarska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, psi, mačke	IM, SC, IV
Bugarska	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, telad, svinje	IM
Bugarska	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор / GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad, svinje, psi, mačke	IM, SC
Hrvatska	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicin	80 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, svinje, psi, mačke	IM (goveda, svinje) IV (konji) SC (psi, mačke)
Hrvatska	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicin	80 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji, psi, mačke	IM, SC

Cipar	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT, 50 mg/ml, solution for injection for calves and piglets up to one month old.	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad i prasad do jednog mjeseca starosti	IM, SC, sporo intravenozno injiciranje
Cipar	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamicin	85.0 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, psi, mačke	IM, SC, sporo intravenozno injiciranje
Češka Republika	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad, ždrijebad i prasad od jednog mjeseca starosti	IM, SC, sporo intravenozno injiciranje
Češka Republika	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicin	81 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad, svinje, psi	IM, IV
Estonija	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji	IM

Estonija	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje	IM
Estonija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad, psi	IM, IV, SC
Estonija	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad, psi	IM, IV
Francuska	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicin	40000 UI/ml	Otopina za injekciju	Telad, psi, mačke	IM, IV
Francuska	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicin	40000 UI/ml	Otopina za injekciju	Telad	IM, IV
Francuska	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicin	40000 UI/ml	Otopina za injekciju	Telad, psi, mačke	IM, IV

Francuska	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicin	50000 UI/ml	Otopina za injekciju	Telad, prasad	IM
Njemačka	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi, psi, mačke	IM, IV, SC
Njemačka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi, psi, mačke	IM, IV, SC
Njemačka	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi, psi, mačke	IM, IV, SC
Njemačka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi, psi, mačke	IM, IV, SC

Njemačka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi, psi, mačke	IM, IV, SC
Njemačka	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicin	85 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi, psi, mačke	IM, IV, SC
Njemačka	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, psi, mačke	IM, IV, SC
Njemačka	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, psi, mačke, ptice kao kućni ljubimci	IM, IV, SC
Grčka	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad, psi, mačke	IM
Grčka	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad, svinje, psi	IM

Mađarska	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, psi	Goveda, svinje: IM psi: IM ili SC
Irska	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	IM
Italija	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad, prasad (u prvom mjesecu života)	IM, SC, sporo intravenozno injiciranje
Italija	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad, prasad (u prvom mjesecu života)	IM, SC, sporo intravenozno injiciranje
Italija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad, prasad, psi, mačke	IM, IV, intraperitonealan
Latvija	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji, psi, mačke	IM, IV, SC

Latvija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicin	85 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji, psi, mačke	IM, IV, SC
Latvija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, konji, psi, mačke	IM, IV, SC
Latvija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji, psi	IM, IV, SC
Latvija	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicin sulfat sulfadimetok sin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji, psi, mačke	IM
Latvija	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, psi, mačke	IM, SC, sporo intravenozno injiciranje
Latvija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, psi	IM, SC, sporo intravenozno injiciranje

Latvija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, konji, psi, mačke	IM, SC, sporo intravenozno injiciranje
Litva	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji, psi, mačke	IM, IV, SC
Litva	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, telad, svinje, prasad, konji, psi, mačke	IM, IV, SC
Litva	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicin	85 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, telad, svinje, prasad, odbijena prasad, konji, ždrijebad, psi, mačke	IM, IV, SC
Litva	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, telad, svinje	IM
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad do 13 tjedana starosti	IM

Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicin sulfadimetok sin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje	IM
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, telad, svinje, prasad	IM, sporo intravenozno injiciranje
Portugal	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, konji, psi, mačke	IM, sporo intravenozno injiciranje
Portugal	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, psi, mačke	IM, SC (samo psi)
Portugal	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda (telad), svinje (prasad), ptice (pilići, purani), psi, mačke	IM, sporo intravenozno injiciranje

Rumunjska	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad, prasad, psi, mačke	IM
Rumunjska	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje	IV, IM, SC
Rumunjska	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, psi, mačke	IM, sporo intravenozno injiciranje, SC
Slovačka Republika	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad i prasad u prvom mjesecu života, konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi	IM, SC, sporo intravenozno injiciranje
Slovenija	KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto Slovenia	GENTAMICIN KRKA 80 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	gentamicin	80 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, psi, mačke	IM

Španjolska	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda (telad do 250 kg), konji koji se ne koriste u prehrani ljudi	IM, sporo intravenozno injiciranje
Španjolska	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda (telad do 250 kg), konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, psi, mačke	IM, sporo intravenozno injiciranje
Španjolska	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda (telad do 250 kg), konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, psi, mačke	IM, sporo intravenozno injiciranje
Španjolska	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda (telad do 250 kg), konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, psi, mačke	IM, sporo intravenozno injiciranje
Španjolska	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicin	80 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda (telad do 250 kg), konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, psi, mačke	IM, sporo intravenozno injiciranje

Španjolska	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda (telad do 250 kg), konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, psi, mačke	IM, sporo intravenozno injiciranje
Španjolska	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamicin	60 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda (telad do 250 kg), konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, psi	IM, sporo intravenozno injiciranje
Španjolska	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda (telad do 250 kg), svinje (svinje koje sisaju), konji koji nisu predviđeni za prehranu ljudi, psi, mačke	IM, sporo intravenozno injiciranje
Španjolska	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad (do 13 tjedana starosti)	IM
Španjolska	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad (do 13 tjedana starosti)	IM

Španjolska	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamicin	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Prasad, psi, mačke	IM
Španjolska	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda (telad do 250 kg)	IM, sporo intravenozno injiciranje
Nizozemska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Telad do 13 tjedana starosti	IM

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju gentamicin dostupan kao otopine za injekciju za primjenu u goveda i svinja (vidi Prilog I.)

1. Uvod

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik indiciran za liječenje niza bakterijskih infekcija. Normalno se koristi kao sulfatna sol. U veterinarskoj medicini gentamicin se uglavnom upotrebljava kao otopina za injekciju za primjenu u goveda, svinja, konja, mačaka i pasa.

Nastavno na zahtjev za odobrenje za stavljanje VMP-a u promet upućenog Saveznoj agenciji za lijekove i zdravstvene proizvode u Belgiji, prema članku 13. stavku 1. Direktive 2001/82/EZ kako je izmijenjena, odnosno generički zahtjev, ustanovljeno je da nisu izrađeni podaci o reziduama specifični za VMP koji govore u prilog razdobljima karencije za meso i iznutrice goveda i svinja za referentni VMP Genta 100 mg/ml, kako je odobren u Njemačkoj. Na osnovi podataka dostupnih u Europskom javnom izvješću o procjeni najvećih dopuštenih količina rezidua (EPMAR) CVMP-a za gentamicin (EMA/MRL/803/01)¹, Belgija nije mogla potvrditi da su razdoblja karencije od 95 dana za goveda i 60 dana za svinje sigurna. Nadalje, dostupni podaci za usporedive proizvode u Belgiji jasno ukazuju na to da razine rezidua kod predloženih razdoblja karencije mogu biti iznad najvećih dopuštenih količina rezidua (NDK). Stoga je Belgija zaključila da nije zajamčena sigurnost potrošača pri razdobljima karencija koja su određena za referentni VMP Genta 100 mg/ml (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: CP-Pharma) i slijedom toga, za generički VMP Emdogent 100 (podnositelj zahtjeva: Emdoka).

Belgija je također primijetila da su diljem Europske unije odobrena različita razdoblja karencije za goveda i svinje kod veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže gentamicin dostupan kao otopine za injekciju, npr. za meso i iznutrice goveda od 28 do 210 dana; za mlijeko goveda od 2 do 7 dana, s napomenom „nije za primjenu u krava od kojih se dobiva mlijeko za prehranu ljudi“ kod nekih od proizvoda; te za meso i iznutrice svinja od 28 do 150 dana.

Belgija je stoga 8. siječnja 2016. pokrenula postupak u skladu s člankom 35. Direktive 2001/82/EZ za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju gentamicin dostupan kao otopine za injekciju za primjenu u goveda i svinja. Zatraženo je da Odbor za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP) pregleda sve dostupne podatke o izlučivanju rezidua i preporuči razdoblja karencije za goveda (meso i mlijeko) i svinje.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Izlučivanje rezidua u mesu i iznutricama goveda

U svim dostavljenim ispitivanjima o izlučivanju rezidua gentamicin se primjenjivao kao vodena otopina za intramuskularno ubrizgavanje.

Dostavljeno je ispitivanje na teladi usklađeno sa zahtjevima DLP-a koje se odnosi na VMP Aagent 50 mg/ml otopinu za injekciju (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Fatro). Izvedba ispitivanja u skladu je s postojećim standardima. Ispitivanje je obuhvaćalo telad u dobi manjoj od jednog mjeseca. Skupine od pet životinja tretirane su dozom od 4 mg/kg tjelesne težine jedanput na dan tijekom tri dana te su zaklane 30, 40, 50, 60, 70, 80 i 90 dana nakon posljednje primjene.

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

Provedena je analiza bubrega, jetre, masnog tkiva, mišića i mjesta injiciranja (središta i okolnog područja) primjenom validirane HPLC/MS-MS metode. Analizom rezultata za svako od navedenih tkiva ustanovljeno je najdulje razdoblje karencije od 103 dana koje se odnosi na izlučivanje rezidua u jetri, a dobiveno je statističkom metodom prema uputama CVMP-a za smjernice o pristupu za usklađivanje razdoblja karencije (EMA/CVMP/036/95)².

VMP Agent 50 mg/ml otopina za injekciju također je ispitan u ispitivanjima o izlučivanju rezidua u odraslih goveda. Ispitivanje je usklađeno sa zahtjevima DLP-a; nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet (Fatro) smatra ga pripremnim ispitivanjem. Nisu uzeti kontrolni uzorci okolnog područja mjesta injiciranja. Izmjerene rezidue gentamicina nisu bile marker rezidue gentamicina, a donja granica kvantifikacije (LLOQ) HPLC-MS/MS metode jednaka je NDK-u za mišić i masno tkivo. Nisu dostavljeni podaci o stabilnosti. Ispitivanje je obuhvaćalo skupine od četiri životinje koje su dobivale dozu od 4 mg/kg tjelesne težine jedanput na dan tijekom pet dana te su zaklane 21, 35, 49 i 70 dana nakon posljednje primjene. Provedena je analiza bubrega, jetre, masnog tkiva, mišića i mjesta injiciranja. Koncentracija gentamicina 70. dana, na posljednjoj vremenskoj točki uzorkovanja, još uvijek je premašivala NDK u svim uzorcima jetre i bubrega, a neke su vrijednosti premašivale trenutačni NDK za više od dva puta u bubrezima i za više od tri puta u jetri. Na temelju tih podataka ne može se utvrditi pouzdano razdoblje karencije.

Dostavljeno je ispitivanje usklađeno sa zahtjevima DLP-a, u kojem su primijenjeni sljedeći VMP-ovi: Gentamicina 4% solucion inyectabile (primjenjivo za Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml i Purmicina 40 mg/ml (nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven i Cenavisa)). Ispitivanje ispunjava postojeće standarde, iako nije provedena analiza masnog tkiva i mišića (osim na mjestu injiciranja). Međutim, s obzirom na ukupne dostupne podatke o izlučivanju rezidua gentamicina, poznato je da se za masno tkivo i mišić (osim mišića na mjestu injiciranja) ne utvrđuje NDK. Životinje obuhvaćene ispitivanjem bile su šest do sedam mjeseci stara telad koja je počela preživati. Skupine od četiri životinje tretirane su dozom od 4 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati tijekom tri dana te su zaklane 80, 100, 130, i 170 dana nakon posljednje primjene. Provedena je analiza bubrega, jetre i mjesta injiciranja (središta i okolnog područja) primjenom validirane HPLC/MS-MS metode. Analizom rezultata za svako od navedenih tkiva ustanovljeno je najdulje razdoblje karencije od 192 dana koje se odnosi na izlučivanje rezidua u jetri, a dobiveno je statističkom metodom.

Drugo dostavljeno ispitivanje na teladi odnosi se na VMP Vetrigen (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Ceva Sante Animale), ali nije usklađeno sa zahtjevima DLP-a. Ispitivanjem su obuhvaćene životinje prije početka preživljanja težine otprilike 50 do 60 kg. Skupine od samo tri životinje tretirane su dozom od 4 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati tijekom četiri i pol dana (devet injekcija) te su zaklane 15 i 60 dana nakon posljednje primjene. Provedena je analiza bubrega, jetre, masnog tkiva, mišića i mjesta injiciranja, bez kontrolnog uzorka okolnog područja, primjenom mikrobiološke metode za koju nema odgovarajućih podataka o validaciji. Prilikom klanja na posljednjoj vremenskoj točki, tj. 60. dana, razine rezidua u jetri i bubrezima bile su ispod najveće dopuštene količine, ali nije moguće izvesti pouzdane zaključke u pogledu masnog tkiva i mišića i osobito mjesta injekcije jer je određena granica detekcije bila dvostruko veća od najveće dopuštene količine. Ukupno razmatrajući, iz ovog ispitivanja nije moguće izvesti razdoblje karencije.

Dostavljeno je ispitivanje usklađeno sa zahtjevima DLP-a u kojem je primijenjen VMP Genta-ject 10% (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Dopharma). Ispitivanje zadovoljava postojeće standarde, iako je analitička metoda bila mikrobiološka i nisu uzeti kontrolni uzorci okolnog područja mjesta injiciranja (s druge strane, provedena je analiza dvaju mjesta injiciranja po životinji, svakog s

² CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC50004428.pdf

jedne strane životinje). Mikrobiološko ispitivanje bilo je primjereno validirano. Životinje obuhvaćene ispitivanjem bile su telad prije početka preživljanja, otprilike tri mjeseca stara, za koje je zabilježeno da su tijekom ispitivanja dobivale krutu hranu. Skupine od četiri životinje tretirane su dozom od 2 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati tijekom tri dana te su zaklane 76, 90, 104, i 126 dana nakon posljednje primjene. Provedena je analiza bubrega, jetre, mišića, masnog tkiva i mjesta injiciranja. Nije bilo moguće primijeniti statističku metodu zbog nedostatnog broja dostupnih podatkovnih točaka za sva jestiva tkiva. Pomoću alternativne metode s marginom sigurnosti od 10 % kojom su obrađeni podaci za bubrege ustanovljeno je razdoblje karencije od 139 dana.

VMP-ovi Forticine Solution 1% i Forticine Solution 4% (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Vetoquinol) ispitivani su u jednom glavnom ispitivanju usmjerenom na bubrege, jetru i mišić, u kojem je upotrijebljena otopina od 1 %, i u jednom potvrdnom ispitivanju u kojem je upotrijebljena otopina od 4 % nakon što je dokazana bioekvivalentnost otopine od 1 % u plazmi, a provedena je samo analiza mjesta injiciranja. Oba ispitivanja provedena su na teladi od najviše jednog i pol mjeseca starosti, vjerojatno prije početka preživljanja. Ispitivanja nisu bila usklađena sa zahtjevima DLP-a ili njihov status nije poznat.

U glavnom ispitivanju primijenjena doza iznosila je 4 mg/kg tjelesne težine jedanput, nakon čega su uslijedile tri injekcije od 2 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati. U analitičkoj metodi korištena je tekućina – tekućinska kromatografija s fluorimetrijskim detektorom, ali nisu dostupni podaci koji dokazuju valjanost metode; praćene su samo tri od četiri preporučene komponente markera rezidua gentamicina. Za svako predviđeno klanje bile su određene samo dvije životinje (14 sati, 7 dana, 14 dana, 28 dana). Zbog LLOQ-a koji je nejasan i možda viši od odgovarajućih najvećih dopuštenih količina, ne mogu se izvesti zaključci o reziduama u mišiću i jetri. Na posljednjoj vremenskoj točki, tj. 28 dana nakon posljednje primjene, sve koncentracije rezidua u bubrezima bile su ispod trenutačne vrijednosti NDK-a, iako su ostale relativno blizu granice NDK-a (680 i 700 µg/kg). Ukupno razmatrajući, iz ovog ispitivanja nije moguće izvesti razdoblje karencije.

U potvrdnom ispitivanju nisu uzeti kontrolni uzorci okolnog područja mjesta injiciranja, ali su korištena tri mjesta injiciranja po životinji, na šest životinja. Primijenjena doza bila je 3 mg/kg tjelesne težine svakih osam sati tijekom tri dana. Analitička metoda bila je bakteriološko ispitivanje za koje nema odgovarajućih podataka o validaciji, a LLOQ je bio 100 µg/kg, tj. dvostruko veći od trenutačno primjenjive najveće dopuštene količine (50 µg/kg za mišić). Iz tog razloga nije moguće upotrijebiti ispitivanje za dokazivanje sigurnog razdoblja karencije, unatoč činjenici da nisu otkrivene rezidue iznad granice detekcije od 100 µg/kg.

Provedeno je dodatno ispitivanje usklađeno sa zahtjevima DLP-a na govedu i svinjama u kojem je primijenjen VMP Gentamicin 40 mg/ml otopina za injekciju (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Vetprom), a kao analitička metoda proveden je imunoenzimski test. Ispitivanje nije dostavljeno u obliku potpunog izvješća, nego kao sažetak. Nisu dostupni potpuni podaci o validaciji. Izlučivanje rezidua praćeno je samo u bubrezima i jetri; nije provedena analiza mjesta injekcije. Bile su uključene samo dvije životinje po klanju. Ispitivanje je provedeno na govedu koje preživa (350-380 kg). Primijenjena doza bila je 4 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati prvog dana, a kasnije svaka 24 sata, uključujući i peti dan. Skupine goveda zaklane su 60, 70, 80 i 90 dana nakon posljednje primjene. Rezidue u bubrezima i jetri spustile su se 80. dana ispod najveće dopuštene količine. Međutim, s obzirom na nedostatke u ispitivanju nije moguće izvesti pouzdano razdoblje karencije iz ovog ispitivanja.

U izvješćima o ocjeni produljenja koje je provelo belgijsko nacionalno nadležno tijelo utvrđeno je ispitivanje koje podupire razdoblje karencije u teladi za VMP Genta-kel 5% (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Kela). Nije dostupno cjelovito izvješće o ispitivanju ni izvješće o validaciji analitičke metode. DLP status ispitivanja nije poznat. Ispitivanje je provedeno na teladi prije početka

preživljanja od 8 do 11 tjedana starosti, koja su dobivala dozu gentamicina od 3 mg/kg tjelesne težine dvaput na dan tijekom tri uzastopna dana. Skupine od četiri do pet životinja zaklane su 4, 11, 20 i 89 dana nakon posljednje primjene. Provedena je analiza izlučivanja rezidua u bubrezima, jetri, masnom tkivu, mišiću i na mjestu injekcije (bez kontrolnog uzorka okolnog područja) pomoću LC-MS/MS metode. Na posljednjoj vremenskoj točki, tj. 89. dana, otkrivene su rezidue u jetri (dva od pet uzoraka) koje su još uvijek premašivale NDK. Uporaba statističke metode za ocjenjivanje podataka o jetri ne smatra se odgovarajućom jer nije ispunjena pretpostavka homoskedastičnosti. Primjena alternativne metode moguća je za druga tkiva. Međutim, s obzirom na to da su rezidue u jetri 89. dana bile iznad najveće dopuštene količine te da nije dostupno cjelovito izvješće o ispitivanju kao ni izvješće o validaciji analitičke metode, nije moguće izvesti razdoblje karencije iz ovog ispitivanja.

Razdoblja karencije za meso i iznutrice goveda

Za vrstu goveda ukupno tri ispitivanja omogućavaju izvođenje razdoblja karencije od 103 dana za VMP Aagent 50 mg/ml (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Fatro), 192 dana za VMP-ove Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veterans gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml i Purmicina 40 mg/ml (nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven i Cenavisa), te 139 dana za VMP Genta-ject 10% (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Dopharma).

Nije primjereno objedinjavanje podataka o reziduama kako bi se izračunalo ukupno razdoblje karencije za sve proizvode jer su u ispitivanjima primijenjeni različiti režimi doziranja.

Smatra se da treba primijeniti razdoblja karencije od 103, 192 i 139 dana za prethodno navedene proizvode korištene u odgovarajućim ispitivanjima ako je preporučeni režim doziranja istovjetan onom koji je primijenjen u odgovarajućem ispitivanju ili u smislu ukupne izloženosti predstavlja manje ili istovjetno doziranje.

Kod proizvoda navedenih u prethodnom odjeljku čije najveće preporučene doze premašuju one koje su korištene u odgovarajućim ispitivanjima o izlučivanju rezidua treba primijeniti razdoblje karencije za najgori mogući scenarij izvedeno izravno iz podataka o reziduama, tj. 192 dana, uz uvjet da ukupna doza preporučena u sažetku opisa svojstava VMP-a ne premašuje ukupnu dozu primijenjenu u ispitivanju koje je rezultiralo tim razdobljem karencije (tj. 24 mg gentamicina po kg tjelesne težine).

Kod proizvoda čiji režim doziranja nije obuhvaćen dostavljenim ispitivanjem o izlučivanju rezidua ili proizvoda za koje nisu dostavljeni podaci treba primijeniti razdoblje karencije za najgori mogući scenarij izvedeno izravno iz podataka o reziduama, tj. 192 dana. To se odnosi na režim doziranja od 4 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati tijekom tri dana i volumen injekcije od 20 ml za koncentraciju od 40 mg/ml. To razdoblje karencije može se smatrati dostatnim s obzirom na različitosti u sastavu proizvoda koje mogu imati učinak na obrazac izlučivanja rezidua. S obzirom na dostupne sastave proizvoda, vjerojatno je da će svaki takav učinak biti ograničen zbog vrlo dugog razdoblja izlučivanja i zato što su svi proizvodi na koje se ovo upućivanje odnosi vodene otopine. Razdoblje karencije od 192 dana ne može se primijeniti na proizvode kod kojih ukupna preporučena doza premašuje dozu primijenjenu u ispitivanju o izlučivanju rezidua, tj. 24 mg gentamicina po kg tjelesne težine.

Kod proizvoda čija ukupna doza premašuje dozu za koju su dostupni pouzdani podaci o reziduama (tj. kod proizvoda koji se primjenjuju u goveda u ukupnim dozama koje su veće od 24 mg gentamicina po kg tjelesne težine) CVMP se složio da se razdoblja karencije ekstrapoliraju na temelju farmakokinetičkih načela. To nije standardan pristup i ne navodi se u smjernicama CVMP-a. Međutim, u kontekstu ovog postupka upućivanja, kod proizvoda za koje je već izdano odobrenje i ograničenih dostupnih podataka o izlučivanju rezidua smatralo se da je upotreba ovakvog praktičnog pristupa prihvatljiv način da se održi dostupnost veterinarsko-medicinskih proizvoda i istodobno zajamči sigurnost potrošača. Farmakokinetički pristup uključuje zabilježeni terminalni poluvijek izlučivanja iz

tkiva, razdoblje karencije ustanovljeno na temelju podataka i dozu koju treba primijeniti kako bi se omogućilo izvođenje razdoblja karencije prema sljedećoj formuli:

$$RK_{\text{ново}} = RK_{\text{старо}} + \{ \log_2(D_{\text{нова}}/D_{\text{старо}}) \times T_{1/2}(\text{завршна фаза}) \}^{\text{закружено}}$$

Gdje je: $RK_{\text{ново}}$ razdoblje karencije za proizvod koje treba izvesti; $RK_{\text{старо}}$ je razdoblje karencije za proizvod na temelju kojeg je predložena ekstrapolacija; $D_{\text{нова}}$ je doza proizvoda za kojeg treba izvesti razdoblje karencije; $D_{\text{старо}}$ je doza proizvoda na temelju kojeg je predložena ekstrapolacija; $T_{1/2}$ (završna faza) je terminalni poluvijek.

Ovaj je izračun primjenjiv ako je kinetika izlučivanja linearna i ako je raspodjela u tkivu završena kada se količina rezidua spusti ispod NDK-a. Izračun srednjeg poluvijeka iznosi 20,41 dana. Navedenom metodom dobiva se ekstrapolirano preporučeno razdoblje karencije od 214 dana na temelju najveće preporučene ukupne doze za većinu dotičnih proizvoda, tj. 50 mg gentamicina po kg tjelesne težine. Samo jedan VMP (Gentamicin Bremer Pharma, odobren u Latviji, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Bremer Pharma) preporučio je veću ukupnu dozu, od 80 mg gentamicina po kg tjelesne težine. U tom slučaju ekstrapolirano preporučeno razdoblje karencije iznosi 228 dana.

Treba naglasiti da je primijenjena metoda ekstrapolacije praktičan pristup kojem je cilj održati dostupnost proizvoda i istodobno zajamčiti sigurnost potrošača. Potvrđeno je da su prisutne određene nesigurnosti u podacima s obzirom na to da su terminalni poluvijek i linearnost doza u kinetici izlučivanja uvjeti koje je potrebno ispuniti da bi ekstrapolacija bila ispravna. Zamisao je bila pronaći rješenje za proizvode obuhvaćene ovim postupkom s visokom najvećom preporučenom dozom za koje nije moguće na uobičajen način odrediti razdoblje karencije na temelju podataka o reziduama. Kod proizvoda čija je najveća preporučena doza niža od one koja je korištena u ispitivanjima o izlučivanju rezidua s najgorim mogućim scenarijem (24 mg gentamicina po kg tjelesne težine) smatra se da upotreba ovog pristupa ekstrapolacije nije primjerena jer upotreba najduljeg izračunatog razdoblja karencije ima učinak uvođenja ukupne margine sigurnosti kako bi se nadoknadio manjak specifičnih i odgovarajućih podataka.

Neki od dotičnih proizvoda mogli bi biti primijenjeni na životinjama starijim od onih na kojima je provedeno ispitivanje, što dovodi do većeg ukupnog volumena injekcije, te bi moglo rezultirati najsporijom stopom izlučivanja zbog smanjenog omjera površine i volumena bolusa na mjestu injiciranja. Stoga se ne može provesti ekstrapolacija za razdoblja karencije kod većih volumena injekcije od onih primijenjenih u ispitivanjima. Međutim, ukupni podaci upućuju na to da se, barem kad je riječ od volumenu injekcije do 20 ml u teladi, za mjesto injiciranja ne utvrđuje NDK te se stoga može zaključiti da bi rizik za potrošače s obzirom na veći volumen injekcije ostao nizak.

Razdoblje karencije od 192 dana utvrđeno je za preživače; međutim Odbor smatra da je ono primjenjivo i na telad prije početka preživljanja. Naime, dotični proizvodi namijenjeni su za parenteralnu primjenu (injiciranje) te je vjerojatno da probavna fiziologija ima ograničen utjecaj. Nadalje, usporedba ispitivanja u kojima su primijenjeni VMP Aagent 50 mg/ml otopina za injekciju (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Fatro) i VMP Genta-ject 10% (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Dopharma) pokazala je da izlučivanje rezidua nije sporije u vrlo mladih životinja jer je razdoblje karencije kraće (103 dana) za telad u dobi manjoj od jednog mjeseca koja dobiva mliječnu zamjenu i kruti dodatak hrani nego za stariju telad koja dobiva kruto krmivo. To u određenoj mjeri potvrđuje brzo izlučivanje zabilježeno kod VMP-a Forticine Solution 1% (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Vetoquinol), koji je također primijenjen u mlade teladi koja su dobivala mliječnu zamjenu. Osim toga, razdoblje izlučivanja za gentamicin je dugo i u većini slučajeva će obuhvatiti razdoblje kada će životinje barem djelomično preživati.

Izlučivanje rezidua u mesu i iznutricama svinja

U svim dostavljenim ispitivanjima o izlučivanju rezidua gentamicin se primjenjivao kao vodena otopina za intramuskularno ubrizgavanje.

Dostupno je ispitivanje koje se odnosi na VMP Aagent 50 mg/ml otopinu za injekciju (odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Fatro). To ispitivanje, provedeno na prasadi, usklađeno je sa zahtjevima DLP-a; izvedba ispitivanja u skladu je s postojećim standardima. Prasad na kojoj je provedeno ispitivanje bila je mlađa od jednog mjeseca. Skupine od pet životinja tretirane su dozom od 4 mg/kg tjelesne težine jedanput na dan tijekom tri dana te su zaklane 30, 40, 50, i 60 dana nakon posljednje primjene. Provedena je analiza bubrega, jetre, kože i masnog tkiva, mišića i mjesta injiciranja (središta i okolnog područja) pomoću validirane HPLC/MS-MS metode. Analizom rezultata za svako od navedenih tkiva ustanovljeno je najdulje razdoblje karencije od 66 dana koje se odnosi na izlučivanje rezidua u koži i masnom tkivu i na mjestu injiciranja, a dobiveno je alternativnom metodom izračuna.

VMP Aagent 50 mg/ml otopina za injekciju također je ispitivan u ispitivanjima o izlučivanju rezidua u odraslih svinja. Ispitivanje je usklađeno sa zahtjevima DLP-a, a nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet (Fatro) smatra ga pripremnim ispitivanjem. Nije provedena analiza kontrolnih uzoraka okolnog područja mjesta injiciranja. Nije provedena analiza kombiniranog uzorka kože i masnog tkiva, nego samo masnog tkiva. Izmjerene rezidue gentamicina nisu bile marker rezidue gentamicina, a LLOQ HPLC-MS/MS metode jednak je NDK-u za mišić i masno tkivo. Nisu dostavljeni podaci o stabilnosti. Skupine od četiri odrasle svinje dobivale su dozu od 4 mg/kg tjelesne težine jedanput na dan tijekom pet dana, zaklane su 7, 21, 35, i 49 dana nakon posljednje primjene, te je provedena analiza bubrega, jetre, masnog tkiva, mišića i mjesta injiciranja. Na posljednjoj vremenskoj točki uzorkovanja, 49. dana, razine u bubrezima i jetri bile su iznad najvećih dopuštenih količina u svim uzorcima, a neke vrijednosti bile su dvostruko veće od najveće dopuštene količine u bubrezima i trostruko veće od najveće dopuštene količine u jetri. Osim toga, koncentracija jednog uzorka s mjesta injiciranja 49. dana još je uvijek neznatno premašivala NDK. Stoga se na temelju tih podataka ne može utvrditi pouzdano razdoblje karencije.

Drugo dostupno ispitivanje na svinjama odnosi se na VMP Vetrigen (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Ceva Sante Animale). Ispitivanje nije usklađeno sa zahtjevima DLP-a. Ispitivanje je provedeno na životinjama od 23 do 27 kg težine. Skupine od samo tri životinje tretirane su dozom od 4 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati tijekom četiri i pol dana (devet injekcija) te su zaklane 15 i 60 dana nakon posljednje primjene. Provedena je analiza bubrega, jetre, masnog tkiva, mišića i mjesta injiciranja, bez kontrolnog uzorka okolnog područja, pomoću mikrobiološke metode za koju nema odgovarajućih podataka o validaciji. Prilikom klanja na posljednjoj vremenskoj točki, tj. 60. dana, razine rezidua u jetri i bubrezima bile su ispod najveće dopuštene količine, ali nije moguće izvesti pouzdane zaključke u pogledu masnog tkiva i mišića te osobito mjesta injekcije jer je određena granica detekcije bila dvostruko veća od najveće dopuštene količine. Iz ovog ispitivanja nije moguće izvesti razdoblje karencije.

Ispitivanje u kojem je primijenjen VMP Gentavall 5 mg/ml (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Mevet), očito nije bilo u skladu sa zahtjevima DLP-a (u ispitivanju je korištena iznenađujuće niska jednokratna doza od 5 mg po životinji, na prasadi od tri do pet dana starosti). Što se tiče ostalog može se smatrati da ispitivanje ispunjava postojeće standarde, iako nije provedena analiza mišića (osim na mjestu injiciranja) i masnog tkiva; to je prihvatljivo jer je poznato da se za ta tkiva ne utvrđuje najveća dopuštena količina izlučivanja rezidua gentamicina. Upotrijebljena je validirana HPLC-MS/MS analitička metoda. Skupine od četiri životinje zaklane su 40, 45 i 50 dana nakon posljednje primjene. Provedena je analiza bubrega, jetre i mjesta injiciranja. S obzirom na veličinu životinja nije bilo moguće provesti kontrolno uzorkovanje okolnog područja mjesta injiciranja. Kako se i očekivalo, s obzirom na primijenjenu dozu, izlučivanje je bilo brzo u svim tkivima i razine su bile ispod NDK-a na

prvoj vremenskoj točki, tj. 40. dana. Razdoblje karencije za prasad izvedeno iz tih podataka na temelju alternativne metode s 10 % sigurnosnog raspona, pri jednokratnoj dozi od 5 mg po životinji, iznosi 44 dana.

Provedeno je ispitivanje usklađeno sa zahtjevima DLP-a na govedima i svinjama u kojem je primijenjen VMP Gentamicin 40 mg/ml otopinom za injekciju (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Vetprom), a korištena analitička metoda bila je imunoenzimski test. Ispitivanje nije dostavljeno u obliku potpunog izvješća, nego kao sažetak. Nisu dostupni potpuni podaci o validaciji. Izlučivanje rezidua praćeno je samo u bubrezima i jetri; nije provedena analiza mjesta injekcije. Bile su uključene samo dvije životinje po klanju. Ispitivanje je provedeno na govedima koja preživaju (350-380 kg) i svinjama od 35 do 40 kg težine. Primijenjena doza bila je 4 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati prvog dana, a kasnije svaka 24 sata, uključujući i peti dan. Skupine svinja zaklane su 14, 28, 35 i 40 dana nakon posljednje primjene. Rezidui u bubrezima i jetri pale su 28. dana ispod najveće dopuštene količine. Međutim, s obzirom na nedostatke u ispitivanju nije moguće izvesti pouzdano razdoblje karencije iz ovog ispitivanja.

U izvješćima o ocjeni produljenja koje je provelo belgijsko nacionalno nadležno tijelo utvrđena su dva ispitivanja koja podupiru razdoblja karencije za VMP Genta-kel 5% (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Kela), te za VMP Gentaveto-5 u teladi (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: VMD). Nije dostupno puno izvješće za ispitivanje u kojem je primijenjen VMP Genta-kel 5%, a ispitivanje u kojem je primijenjen VMP Gentaveto-5 dostavljeno je u obliku punog izvješća.

U ispitivanju u kojem je primijenjen VMP Genta-kel 5% (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Kela) provedenom na prasadi primijenjena je doza od 3 mg/kg tjelesne težine dvaput na dan; nije moguće utvrditi trajanje tretiranja. Skupine od četiri do pet životinja zaklane su 3, 10, 17, 27, 67 i 89 dana nakon posljednje primjene. Provedena je analiza u bubrezima, jetri, masnom tkivu, mišiću i na mjestu injekcije (bez uzorka okolnog područja) primjenom LC-MS/MS metode; međutim, nisu dostupni rezultati za masno tkivo. Nije moguće izvesti razdoblje karencije iz ovog ispitivanja jer su količine rezidua iznad NDK-a utvrđene u svim tkivima za koja su na posljednjoj vremenskoj točki bili dostupni odgovarajući podaci, tj. 89 dana nakon posljednje primjene.

Ispitivanje u kojem je primijenjen VMP Gentaveto-5 (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: VMD) provedeno je na svinjama od 3,75 do 8 kg težine, s dozama od 5 mg/kg tjelesne težine, svakih 12 sati tijekom pet dana. Skupine od pet životinja zaklane su 14, 42, 70 i 112 dana nakon posljednje primjene. Provedena je analiza izlučivanja rezidua u bubrezima, jetri, koži i masnom tkivu te na mjestu injiciranja primjenom validirane LC-MS/MS metode. Nisu uzeti kontrolni uzorci okolnog područja mjesta injiciranja, ali je provedena analiza dvaju mjesta injiciranja po životinji, a smatralo se da je razmak između mjesta injiciranja dostatan. Na posljednjoj vremenskoj točki, 112 dana nakon posljednje injekcije, sve koncentracije bile su ispod NDK-a. Odobreno razdoblje karencije od 146 dana izvedeno je pomoću alternativne metode sa sigurnosnim rasponom od 30 % i može se smatrati sigurnim za potrošače.

Razdoblja karencije za svinje

Za ciljnu vrstu svinje utvrđena su tri ispitivanja na temelju kojih se mogu izvesti dostatno pouzdana razdoblja karencije. Riječ je o ispitivanjima u kojima su primijenjeni VMP Gentavall 5 mg/ml (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Mevet), VMP Aagent 50 mg/ml otopina za injekciju (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Fatro) i VMP Gentaveto-5 (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: VMD). Razdoblja karencije iznose 44, 66 i 146 dana. Ta razdoblja nisu povezana s primjenom istog doziranja.

Treba napomenuti da se razdoblje karencije od 44 dana u prasadi utemeljeno na ispitivanju u kojem je primijenjen VMP Gentavall 5 mg/ml (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Mevet) odnosi na posebne uvjete primjene (jednokratna injekcija od 5 mg u oprasene prasadi).

Zaključak je da za prethodno navedene proizvode koji su korišteni u odgovarajućim ispitivanjima treba primijeniti razdoblja karencije od 44, 66 i 146 dana ako je preporučeni režim doziranja istovjetan onom koji je primijenjen u odgovarajućem ispitivanju ili u smislu ukupne izloženosti predstavlja manje ili istovjetno doziranje.

Kod proizvoda navedenih u prethodnom odjeljku čije najveće preporučene doze premašuju one koje su korištene u ispitivanjima o izlučivanju rezidua valja primijeniti razdoblje karencije za najgori mogući scenarij izvedeno izravno iz podataka o reziduama, tj. 146 dana, uz uvjet da ukupna doza preporučena u sažetku opisa svojstava VMP-a ne premašuje ukupnu dozu primijenjenu u ispitivanju koje je rezultiralo tim razdobljem karencije (tj. 50 mg gentamicina po kg tjelesne težine).

Razdoblje karencije od 146 dana može se primijeniti i na druge proizvode, uz uvjet da ukupna preporučena doza ne premašuje ukupnu dozu primijenjenu u odgovarajućem ispitivanju (50 mg gentamicina po kg tjelesne težine). Napominje se da doza primijenjena u odgovarajućem ispitivanju (50 mg gentamicina po kg tjelesne težine) obuhvaća sve režime doziranja koji su trenutačno preporučeni. Može se zaključiti da navedeno razdoblje karencije za najgori mogući scenarij na zadovoljavajući način obuhvaća učinke koji mogu proizaći iz razlika u sastavu proizvoda. Naime, dostupni sastavi proizvoda upućuju na to da proizvodi imaju vrlo sličan sastav, uključujući zajedničke konzervanse i puferske sustave, za koje je malo vjerojatno da će utjecati na brzinu apsorpcije i koji su prisutni u vrlo malim relativnim količinama. Osim toga, razdoblje tijekom kojeg dolazi do izlučivanja vrlo je dugo, a svi proizvodi na koje se ovo upućivanje odnosi jesu vodene otopine.

U slučaju svinja, sva utvrđena razdoblja karencije odnose se na najveći volumen injekcije od 1 ml za koncentraciju od 50 mg/ml i ne mogu se izravno ekstrapolirati na veće volumene injekcija ili veće doze po mjestu injiciranja. Stoga bi volumen injekcije trebao biti ograničen na najviše 1 ml po mjestu injiciranja ili na 50 mg gentamicina po mjestu injiciranja kod proizvoda čija jačina premašuje 50 mg gentamicina po ml.

Izlučivanje rezidua u kravljem mlijeku

Podaci o izlučivanju rezidua u kravljem mlijeku dostavljeni su samo za VMP Aagent 50 mg/ml otopinu za injekciju (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Fatro), iako nije izdano odobrenje za primjenu tog proizvoda u krava tijekom laktacije. Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet smatra da je to pilot-ispitivanje, a provedeno je na samo osam životinja. Rezidue koje su izmjerene ne odgovaraju markeru rezidue koji je određen za tu metodu i dostupni podaci nisu dovoljni za potvrđivanje valjanosti HPLC-MS/MS analitičke metode. Primijenjena doza bila je 4 mg/kg tjelesne težine jedanput na dan tijekom pet dana. Koncentracije rezidua u mlijeku utvrđene su 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 i 96 sati nakon posljednje primjene. Mali broj životinja i podatkovnih točaka onemogućio je analizu rezultata pomoću statističkih metoda, TTSC-a (metoda mjerenja do sigurne koncentracije) ili SCLR-a (sigurne koncentracije na temelju linearne regresije uz mjerenja ispod granice kvantifikacije), prema uputama CVMP-a za smjernice o određivanju razdoblja karencije za mlijeko (EMA/CVMP/473/98)³. Primjenom SCPM metode (sigurne koncentracije, na temelju podataka po vremenskoj točki, uz podatke mjerenja ispod granice kvantifikacije) izračunato je razdoblje karencije od 72 sata, koje odgovara prvim vremenskim točkama, gdje su sve koncentracije ispod NDK-a, iako su rezidue bile ispod NDK-a za sedam od osam životinja 48 sati nakon posljednje primjene. Ukupno gledajući, podaci iz ovog ispitivanja nisu smatrani prikladni za svrhu izvođenja razdoblja karencije za mlijeko.

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

U ispitivanju o reziduama u mlijeku opisanom u Europskom javnom izvješću o procjeni najvećih dopuštenih količina rezidua (EPMAR) CVMP-a za gentamicin (EMA/CVMP/619817/2015)⁴, pet krava u razdoblju laktacije tretirano je ponavljanim primjenom intramuskularnih doza od 4 mg gentamicina/kg tjelesne težine/dan tijekom tri dana. Uzorci mlijeka prikupljeni su do 90 sati nakon posljednje primjene. Rezidue gentamicina u jestivim tkivima i mlijeku utvrđene su mikrobiološkim ispitivanjem s granicom kvantifikacije od 50 µg/kg (1/2 NDK). Antimikrobne aktivne rezidue nisu otkrivene ni u jednom od prikupljenih uzoraka mlijeka, što ukazuje na vrlo brzo ukupno izlučivanje.

Uz praktičan pristup kojem je cilj održati dostupnost VMP-a u krava tijekom laktacije i istodobno zajamčiti sigurnost potrošača, smatra se primjerenim primijeniti najdulje trenutno odobreno razdoblje karencije, tj. sedam dana, na sve proizvode u kojima su kao vrsta navedene krave u razdoblju laktacije. Ovo razdoblje karencije uključuje široku marginu sigurnosti s obzirom na dostupne podatke.

Opća razmatranja

Na temelju informacija dostupnih CVMP-u proizlazi da su u informacijama o VMP-u za nekoliko proizvoda navedene nejasne upute za doziranje. Svako nacionalno nadležno tijelo odgovorno je za primjenu preporuka iz ovog mišljenja na temelju najveće doze preporučene u sažetku opisa svojstava odobrenog VMP-a te za poduzimanje mjera u slučaju da se preporuke iz informacija o VMP-u ne mogu protumačiti na pravilan način.

Smatra se da je malo vjerojatno da će intravenozna primjena rezultirati većom razinom rezidua u odnosu na intramuskularnu primjenu te se slijedom toga razdoblja karencije koja su izvedena na temelju supkutane primjene također mogu preporučiti za intravenoznu primjenu. Međutim, supkutana primjena više ne bi trebala biti u preporukama za goveda i svinje jer je kinetika izlučivanja s mjesta injiciranja i dalje nepoznata i mogla bi biti ograničavajuća.

Objašnjenje na temelju kojeg su određena razdoblja karencije za proizvode koji sadržavaju gentamicin kao jedinu djelatnu tvar također je primjenjivo na kombinaciju gentamicina s trimetoprimom i sulfadimetoksinom. Naime, s obzirom na posebno dugo zadržavanje gentamicina u tkivima, za razliku od drugih tvari u proizvodima s kombinacijom tvari te s obzirom na razdoblja karencije koja su uglavnom odobrena za proizvode koji sadržavaju trimetoprim i sulfonamide, nema razloga očekivati da će zbog interakcije biti bilo kakvih dugotrajnih učinaka na rezidue.

Konačno, vrlo je vjerojatno da bi ponavljanje liječenja u određenom vremenskom okviru dovelo do nakupljanja rezidua gentamicina u jetri, bubrezima i možda na mjestima injiciranja tretiranih životinja, zbog čega u informacijama o VMP-u treba jasno naznačiti da se mora izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

3. Procjena koristi i rizika

U ovom postupku upućivanja nije provedena procjena kakvoće, sigurnosti ciljanih životinja, sigurnosti za korisnike, rizika za okoliš i djelotvornosti.

Kako bi se zajamčila sigurnost potrošača, razdoblja karencije za goveda (meso i mlijeko) i svinje treba izmijeniti u skladu s preporukama.

Supkutana primjena više ne bi trebala biti u preporukama za goveda i svinje, jer je kinetika izlučivanja s mjesta injiciranja i dalje nepoznata i mogla bi biti ograničavajuća.

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

U informacije o VMP-u potrebno je dodati upozorenje u kojem se navodi da se mora izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Smatra se da je ukupan omjer koristi i rizika proizvoda iz ovog postupka pozitivan, no predmetom je predloženih izmjena u informacijama o VMP-u (vidi Prilog III.).

Razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava, označavanja i upute o lijeku

Budući da je:

- na temelju podataka o izlučivanju rezidua u goveda i svinja CVMP zaključio da je potrebno izmijeniti razdoblja karencije za goveda (meso i mlijeko) i svinje kako bi se zajamčila sigurnost potrošača;
- zbog nedostatka podataka o izlučivanju rezidua prilikom supkutane primjene CVMP zaključio da supkutani put primjene u goveda i svinja treba ukloniti iz informacija o VMP-u;
- vrlo vjerojatno da bi ponavljanje liječenja u određenom vremenskom okviru dovelo do nakupljanja rezidua gentamicina u jetri, bubrezima i možda na mjestima injiciranja liječenih životinja, CVMP je zaključio da se u informacije o VMP-u mora se dodati upozorenje u kojem se navodi da se mora izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije;
- CVMP zaključio da ukupan omjer koristi i rizika proizvoda iz ovog postupka ostaje pozitivan, no predmetom je izmjena u informacijama o VMP-u;

CVMP preporučio unošenje razlika u odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju gentamicin dostupan kao otopine za injekciju za primjenu u goveda i svinja (vidjeti Prilog I.) radi izmjene sažetka opisa svojstava, označavanja i uputa o VMP-u u skladu s preporučenim izmjenama u informacijama o VMP-u kako je utvrđeno u Prilogu III.

Prilog III.

**Izmjena relevantnih dijelova sažetka opisa svojstava,
označivanja i upute o lijeku**

A. Za Aagent 50 mg/ml naveden u Prilogu I. (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Fatro S.p.A.)

Ako sukladno preporukama iz informacija o VMP-u najveća ukupna doza ne prelazi 12 mg gentamicina po kilogramu tjelesne težine u goveda i svinja, potrebno je koristiti se tekстом u nastavku:

Sažetak opisa svojstava VMP-a

4.9 Količine koje je potrebno primijeniti i način primjene

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u teladi i prasadi.

Ne primjenjuje se više od 1 ml po mjestu injiciranja u svinja.

Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

4.11 Razdoblje(a) karencije

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Telad:

Intramuskularna ili intravenska primjena: Meso i iznutrice: 103 dana.

Prasad:

Meso i iznutrice: 66 dana.

Označivanje:

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA
--

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u teladi i prasadi.

8. RAZDOBLJE KARENCIJE

Telad:

IM/IV: Meso i iznutrice: 103 dana.

Prasad:

Meso i iznutrice: 66 dana.

Uputa o lijeku:

8. DOZIRANJE ZA SVAKU VRSTU, PUT(EVI) I NAČIN PRIMJENE

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u teladi i prasadi.

Ne primjenjuje se više od 1 ml po mjestu injiciranja u svinja.

Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

10. RAZDOBLJE KARENCIJE

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Telad:

Intramuskularna ili intravenska primjena: Meso i iznutrice: 103 dana.

Prasad:

Meso i iznutrice: 66 dana.

B. Za Genta-ject 10% naveden u Prilogu I. (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Dopharma Research B.V.)

Ako su goveda i/ili svinje već odobrene kao ciljna vrsta i uz uvjet da najveća ukupna doza, sukladno preporukama iz informacija o VMP-u ne prelazi 12 mg gentamicina po kilogramu tjelesne težine u goveda i 50 mg gentamicina po kilogramu tjelesne težine u svinja, potrebno je koristiti tekst u nastavku koji se odnosi na odgovarajuće vrste:

Sažetak opisa svojstava VMP-a

4.9 Količine koje je potrebno primijeniti i način primjene

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda i svinja.

Ne primjenjuje se više od 50 mg gentamicina po mjestu injiciranja u svinja.

Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

4.11 Razdoblje(a) karencije

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Goveda:

Intramuskularna ili intravenska primjena: Meso i iznutrice: 139 dana.

Svinje:

Meso i iznutrice: 146 dana.

Označivanje:

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda i svinja.

8. RAZDOBLJE KARENCIJE

Goveda:

IM/IV: Meso i iznutrice: 139 dana.

Svinje:

Meso i iznutrice: 146 dana.

Uputa o lijeku:

8. DOZIRANJE ZA SVAKU VRSTU, PUT(EVI) I NAČIN PRIMJENE

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda i svinja.

Ne primjenjuje se više od 50 mg gentamicina po mjestu injiciranja u svinja.

Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

10. RAZDOBLJE KARENCIJE

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Goveda:

Intramuskularna ili intravenska primjena: Meso i iznutrice: 139 dana.

Svinje:

Meso i iznutrice: 146 dana.

C. Za Gentavall 5 mg/ml naveden u Prilogu I. (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Mevet S.A.U.)

Ako sukladno preporukama iz informacija o VMP-u najveća ukupna doza ne prelazi 5 mg gentamicina po životinji u svinja, potrebno je koristiti tekst u nastavku:

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.11 Razdoblje(a) karencije

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Prasad:

Meso i iznutrice: 44 dana.

Označivanje:

8. RAZDOBLJE KARENCIJE

Prasad:

Meso i iznutrice: 44 dana.

Uputa o lijeku:

10. RAZDOBLJE KARENCIJE

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Prasad:

Meso i iznutrice: 44 dana.

D. Za Gentaveto-5 (50 mg/ml) naveden u Prilogu I. (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: V.M.D. n.v.)

Ako sukladno preporukama iz informacija o VMP-u najveća ukupna doza ne prelazi 50 mg gentamicina po kilogramu tjelesne težine u svinja, potrebno je koristiti tekst u nastavku:

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.9 Količine koje je potrebno primijeniti i način primjene

Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

Ne primjenjuje se više od 1 ml po mjestu injiciranja u svinja.

4.11 Razdoblje(a) karencije

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Svinje:

Meso i iznutrice: 146 dana.

Označavanje:

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

8. RAZDOBLJE KARENCIJE

Svinje:

Meso i iznutrice: 146 dana.

Uputa o lijeku:

8. DOZIRANJE ZA SVAKU VRSTU, PUT(EVI) I NAČIN PRIMJENE

Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

Ne primjenjuje se više od 1 ml po mjestu injiciranja u svinja.

10. RAZDOBLJE KARENCIJE

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Svinje:

Meso i iznutrice: 146 dana.

E. Za Gentamicin Bremer Pharma naveden u Prilogu I. (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Bremer Pharma GmbH)

Ako sukladno preporukama iz informacija o VMP-u najveća ukupna doza ne prelazi 80 mg gentamicina po kilogramu tjelesne težine u goveda, potrebno je koristiti tekst u nastavku:

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.9 Količine koje je potrebno primijeniti i način primjene

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda.

Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

4.11 Razdoblje(a) karencije

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Goveda:

Intramuskularna ili intravenska primjena: Meso i iznutrice: 228 dana.

Označavanje:

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA
--

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda.

8. RAZDOBLJE KARENCIJE

Goveda:

IM/IV: Meso i iznutrice: 228 dana.

Uputa o lijeku:

8. DOZIRANJE ZA SVAKU VRSTU, PUT(EVI) I NAČIN PRIMJENE

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda.

Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

10. RAZDOBLJE KARENCIJE

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Goveda:

Intramuskularna ili intravenska primjena: Meso i iznutrice: 228 dana.

F. Za sve druge proizvode navedene u Prilogu I. čija preporučena ukupna doza ne prelazi 24 mg gentamicina po kilogramu tjelesne težine u goveda i 50 mg gentamicina po kilogramu tjelesne težine u svinja

Ako su goveda i/ili svinje već odobrene kao ciljna vrsta i uz uvjet da najveća ukupna doza gentamicina sukladno preporukama iz informacija o VMP-u ne prelazi 24 mg gentamicina po kilogramu tjelesne težine u goveda i 50 mg gentamicina po kilogramu tjelesne težine u svinja, potrebno je koristiti tekst u nastavku koji se odnosi na odgovarajuće vrste:

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.9 Količine koje je potrebno primijeniti i način primjene

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda i svinja.

Kod proizvoda jačine do 50 mg gentamicina po ml: Ne primjenjuje se više od 1 ml po mjestu injiciranja u svinja.

Kod proizvoda čija jačina premašuje 50 mg gentamicina po ml: Ne primjenjuje se više od 50 mg gentamicina po mjestu injiciranja u svinja.

Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

4.11 Razdoblje(a) karencije

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Goveda:

Intramuskularna ili intravenska primjena: Meso i iznutrice: 192 dana.

Svinje:

Meso i iznutrice: 146 dana.

Označavanje:

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA
--

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda i svinja.

8. RAZDOBLJE KARENCIJE

Goveda:

IM/IV: Meso i iznutrice: 192 dana.

Svinje:

Meso i iznutrice: 146 dana.

Uputa o lijeku:

8. DOZIRANJE ZA SVAKU VRSTU, PUT(EVI) I NAČIN PRIMJENE

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda i svinja.

Kod proizvoda jačine do 50 mg gentamicina po ml: Ne primjenjuje se više od 1 ml po mjestu injiciranja u svinja.

Kod proizvoda čija jačina premašuje 50 mg gentamicina po ml: Ne primjenjuje se više od 50 mg gentamicina po mjestu injiciranja u svinja.

Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

10. RAZDOBLJE KARENCIJE

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Goveda:

Intramuskularna ili intravenska primjena: Meso i iznutrice: 192 dana.

Svinje:

Meso i iznutrice: 146 dana.

G. Kod proizvoda navedenih u Prilogu I. čija je preporučena ukupna doza između 24 i 50 mg gentamicina po kg tjelesne težine u goveda

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.9 Količine koje je potrebno primijeniti i način primjene

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda.

Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

4.11 Razdoblje(a) karencije

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Goveda:

Intramuskularna ili intravenska primjena: Meso i iznutrice: 214 dana.

Označavanje:

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA
--

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda.

8. RAZDOBLJE KARENCIJE

Goveda:

IM/IV: Meso i iznutrice: 214 dana.

Uputa o lijeku:

8. DOZIRANJE ZA SVAKU VRSTU, PUT(EVI) I NAČIN PRIMJENE

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda.

Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

10. RAZDOBLJE KARENCIJE

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Goveda:

Intramuskularna ili intravenska primjena: Meso i iznutrice: 214 dana.

H. Kod proizvoda navedenih u Prilogu I. koji su već dobili odobrenje za krave tijekom laktacije kao ciljnu vrstu

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.9 Količine koje je potrebno primijeniti i način primjene

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda.
Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

4.11 Razdoblje(a) karencije

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Goveda:

Intramuskularna ili intravenska primjena:

Meso i iznutrice: *prema preporukama iz odgovarajućih odjeljaka prethodnog Priloga III.*

Mlijeko: Sedam dana.

Označavanje:

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA
--

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda.

8. RAZDOBLJE KARENCIJE

Goveda:

IM/IV:

Meso i iznutrice: *prema preporukama iz odgovarajućih odjeljaka prethodnog Priloga III.*

Mlijeko: Sedam dana.

Uputa o lijeku:

8. DOZIRANJE ZA SVAKU VRSTU, PUT(EVI) I NAČIN PRIMJENE

Gdje je to primjenjivo, potrebno je izbrisati sva upućivanja na supkutanu primjenu u goveda.
Ponovljene injekcije trebaju biti na različitim mjestima injiciranja.

10. RAZDOBLJE KARENCIJE

Zbog nakupljanja gentamicina u jetri, bubrezima i na mjestu injiciranja valja izbjegavati bilo kakvo ponavljanje liječenja tijekom razdoblja karencije.

Goveda:

Intramuskularna ili intravenska primjena:

Meso i iznutrice: *prema preporukama iz odgovarajućih odjeljaka prethodnog Priloga III.*

Mlijeko: Sedam dana.