

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmények neveinek,
gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, az állatfajnak, az
alkalmazás módjának és az egyes tagállamokban a
kérelmezők / forgalomba hozatali engedély jogosultjainak
felsorolása**

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Ausztria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, borjú, sertés, ló, csikó, kutya, macska	sc., im., lassú iv.
Belgium	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, ló, kutya, macska	sc., im., lassú iv.
Belgium	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Sertés	im.
Belgium	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha (borjú)	im.
Bulgária	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, kutya, macska	im., sc., iv.

Bulgária	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicin	40 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, kutya, macska	im., sc., iv.
Bulgária	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, borjú, sertés	im.
Bulgária	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	oldatos injekció	Borjú, sertés, kutya, macska	im., sc.
Horvátország	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicin	80 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, nem élelmiszertermelő ló, sertés, kutya, macska	im. (szarvasmarha, sertés), iv. (ló), sc. (kutya, macska)
Horvátország	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicin	80 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, ló, kutya, macska	im., sc.

Ciprus	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	oldatos injekció	Borjú és malac 1 hónapos korig	im., sc., lassú iv.
Ciprus	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	oldatos injekció	Szarvasmarha, kutya, macska	im., sc., lassú iv.
Cseh Köztársaság	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Borjú, csikó és malac egy hónapos korban	im., sc., lassú iv.
Cseh Köztársaság	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicin	81 mg/ml	oldatos injekció	Borjú, sertés, kutya	im., iv.
Észtország	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, ló	im.

Észtország	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés	im.
Észtország	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Borjú, kutya	im., iv., sc.
Észtország	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Borjú, kutya	im., iv.
Franciaország	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicin	40000 UI/ml	oldatos injekció	Borjú, kutya, macska	im., iv.
Franciaország	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicin	40000 UI/ml	oldatos injekció	Borjú	im., iv.
Franciaország	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicin	40000 UI/ml	oldatos injekció	Borjú, kutya, macska	im., iv.

Franciaország	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicin	50000 UI/ml	oldatos injekció	Borjú, malac	im.
Németország	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, emberi fogyasztás céljából történő vágásra nem szánt ló, kutya, macska	im., iv., sc.
Németország	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, emberi fogyasztás céljából történő vágásra nem szánt ló, kutya, macska	im., iv., sc.
Németország	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, emberi fogyasztás céljából történő vágásra nem szánt ló, kutya, macska	im., iv., sc.

Németország	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, emberi fogyasztás céljából történő vágásra nem szánt ló, kutya, macska	im., iv., sc.
Németország	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, emberi fogyasztás céljából történő vágásra nem szánt ló, kutya, macska	im., iv., sc.
Németország	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicin	85 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, emberi fogyasztás céljából történő vágásra nem szánt ló, kutya, macska	im., iv., sc.
Németország	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, kutya, macska	im., iv., sc.
Németország	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, kutya, macska, díszmadár	im., iv., sc.

Görögország	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Borjú, kutya, macska	im.
Görögország	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Borjú, sertés, kutya	im.
Magyarorszá g	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, kutya	szarvasmarha, sertés: im. kutya: im. vagy sc.
Írország	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha	im.
Olaszország	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Borjú, malac (az első élethónapban)	im., sc., lassú iv.
Olaszország	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Borjú, malac (az első élethónapban)	im., sc., lassú iv.

Olaszország	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Borjú, malac, kutya, macska	im., iv., endoperitonealisa n
Lettország	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, ló, kutya, macska	im., iv., sc.
Lettország	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicin	85 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, ló, kutya, macska	im., iv., sc.
Lettország	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, ló, kutya, macska	im., iv., sc.
Lettország	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, ló, kutya	im., iv., sc.
Lettország	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicin- szulfát szulfadimeto xin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, ló, kutya, macska	im.

Lettország	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, kutya, macska	im., sc., lassú iv.
Lettország	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-keel 5%	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, kutya	im., sc., lassú iv.
Lettország	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, ló, kutya, macska	im., sc., lassú iv.
Litvánia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, ló, kutya, macska	im., iv., sc.
Litvánia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, borjú, sertés, malac, ló, kutya, macska	im., iv., sc.
Litvánia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicin	85 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, borjú, sertés, malac, elválasztott malac, ló, csikó, kutya, macska	im., iv., sc.

Litvánia	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	oldatos injekció	Szarvasmarha, borjú, sertés	im.
Málta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Borjú 13 hetes korig	im.
Málta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicin szulfadimeto xin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés	im.
Málta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicin	40 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, borjú, sertés, malac	im., lassú iv.
Portugália	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	oldatos injekció	Szarvasmarha, ló, kutya, macska	im., lassú iv.

Portugália	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, kutya, macska	im., sc. (csak kutyáknál)
Portugália	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	oldatos injekció	Szarvasmarha (borjú), sertés (malac), madár (csirke, pulyka), kutya, macska	im., lassú iv.
Románia	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Borjú, malac, kutya, macska	im.
Románia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés	iv., im., sc.
Románia	PASTEUR - Filiala Filipești SRL Str. Principala nr. 944 Filipeștii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, kutya, macska	im., lassú iv., sc.

Szlovákia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Borjú és malac az első élethónapban, emberi fogyasztás céljából történő vágásra nem szánt ló	im., sc., lassú iv.
Szlovénia	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	oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, kutya, macska	im.
Spanyolorsz ág	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicin	40 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha (borjú 250 kg- ig), nem élelmiszertermelő ló	im., lassú iv.
Spanyolorsz ág	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	oldatos injekció	Szarvasmarha (borjú 250 kg- ig), nem élelmiszertermelő ló, kutya, macska	im., lassú iv.
Spanyolorsz ág	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicin	40 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha (borjú 250 kg- ig), nem élelmiszertermelő ló, kutya, macska	im., lassú iv.

Spanyolorsz ág	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicin	40 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha (borjú 250 kg-ig), nem élelmiszertermelő ló, kutya, macska	im., lassú iv.
Spanyolorsz ág	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicin	80 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha (borjú 250 kg-ig), nem élelmiszertermelő ló, kutya, macska	im., lassú iv.
Spanyolorsz ág	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicin	40 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha (borjú 250 kg-ig), nem élelmiszertermelő ló, kutya, macska	im., lassú iv.
Spanyolorsz ág	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	oldatos injekció	Szarvasmarha (borjú 250 kg-ig), nem élelmiszertermelő ló, kutya	im., lassú iv.

Spanyolorsz ág	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicin	40 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha (borjú 250 kg- ig), sertés (szopós malac), emberi fogyasztásra nem szánt ló, kutya, macska	im., lassú iv.
Spanyolorsz ág	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Borjú (13 hetes korig)	im.
Spanyolorsz ág	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	oldatos injekció	Borjú (13 hetes korig)	im.
Spanyolorsz ág	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	oldatos injekció	Malac, kutya, macska	im.
Spanyolorsz ág	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicin	50 mg/ml	oldatos injekció	Szarvasmarha (borjú 250kg-ig)	im., lassú iv.

Hollandia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicin	100 mg/ml	oldatos injekció	Borjú 13 hetes korig	im.
-----------	--	----------------	------------	-----------	------------------	-------------------------	-----

II. melléklet

Tudományos következtetések és az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóját érintő módosítások indoklása

A szarvasmarhák és sertések számára oldatos injekció formájában forgalmazott, gentamicint tartalmazó állatgyógyászati készítmények (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

A gentamicin egy aminoglikozid antibiotikum, amely különböző bakteriális fertőzések kezelésére javallott. Általában szulfátsóként alkalmazzák. Az állatgyógyászatban a gentamicint főként oldatos injekció formájában használják szarvasmarhák, sertések, lovak, macskák és kutyák számára.

A belga Szövetségi Gyógyszer- és Egészségügyi Termékügynökséghez a módosított 2011/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése alapján benyújtott forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet, vagyis generikus kérelmet követően úgy tűnt, hogy a Németországban engedélyezett referencia-gyógyszer, a Genta 100 mg/ml vonatkozásában a szarvasmarha és sertés hús és belsőség élelmezés-egészségügyi várakozási idejének alátámasztására nem generáltak készítményspecifikus, maradékanyagra vonatkozó adatokat. A CVMP EPMAR-ban a gentamicin vonatkozásában rendelkezésre álló adatok (EMA/MRL/803/01)¹ felhasználásával Belgium számára nem volt lehetséges annak megerősítése, hogy a szarvasmarha esetében a 95 napos, illetve a sertés esetében a 60 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő biztonságos. Továbbá a hasonló készítmények vonatkozásában Belgiumban rendelkezésre álló adatok egyértelműen arra utaltak, hogy a javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási idő esetén a maradékanyag-szint a maximális maradékanyag-határérték felett lehet. Ezért Belgium úgy ítélte meg, hogy a fogyasztók biztonsága nem szavatolt a referencia-gyógyszer, a Genta 100 mg/ml (forgalomba hozatali engedély jogosultja: CP-Pharma) és ennek megfelelően annak generikus készítménye, az Emdogent 100 (kérelmező: Emdoka) vonatkozásában meghatározott élelmezés-egészségügyi várakozási idők esetén.

Belgium továbbá megállapította, hogy az Európai Unióban az oldatos injekció formában forgalmazott, gentamicin tartalmú állatgyógyászati készítmények vonatkozásában a szarvasmarhák és sertések esetén különböző élelmezés-egészségügyi várakozási időket engedélyeztek, például a szarvasmarha hús és belsőség esetén 28-210 nap között; a szarvasmarha tej esetén 2-7 nap között, egyes készítmények esetén pedig szerepel a „ne alkalmazza olyan teheneknél, amelyeknek a tejét emberi fogyasztásra szánták” kijelentés; végül sertés hús és belsőség esetén 28-150 nap között.

Ezért 2016. január 8-án Belgium a 2001/82/EK irányelv 35. cikke szerinti eljárást kezdeményezett a szarvasmarhák és sertések számára oldatos injekció formájában alkalmazott, gentamicint tartalmazó állatgyógyászati készítmények vonatkozásában. Felkérték az állatgyógyászati készítmények bizottságát (CVMP), hogy vizsgálja meg az összes rendelkezésre álló maradékanyag kiürülési adatot, és tegyen javaslatot az élelmezés-egészségügyi várakozási időkre szarvasmarha (hús és tej) és sertés esetén.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

Maradékanyag kiürülés szarvasmarha hús és belsőség esetén

Minden benyújtott maradékanyag kiürülési vizsgálatban vízbázisú oldatos injekció formájában alkalmazták a gentamicint, és intramuszkulárisan adták be.

A helyes laboratóriumi gyakorlatnak (GLP) megfelelő, szarvasmarhákkal végzett vizsgálatot nyújtottak be az Aagent 50 mg/ml oldatos injekció (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Fatro)

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

vonatkozásában. A vizsgálat elrendezése megfelel a jelenlegi standardoknak. A vizsgálatban 1 hónaposnál fiatalabb szarvasmarhák szerepeltek. Öt állatból álló csoportokat kezeltek naponta egyszer 4 mg/testtömeg-kg adaggal 3 napig, majd az utolsó injekció beadása utáni 30., 40., 50., 60., 70., 80. és 90. napon levágták azokat. A vese, máj, zsír, izom és az injekció beadási helyének (mag és környezet) analízisét végezték el egy validált HPLC-MS/MS módszer használatával. Az egyes szövetek eredményeinek elemzése egy 103 napos maximális élelmezés-egészségügyi várakozási időhöz vezetett, amely a máj maradékanyag kiürülésére utal, és az élelmezés-egészségügyi várakozási idő harmonizálására irányuló megközelítésről szóló CVMP iránymutatás (EMEA/CVMP/036/95)² által megadott statisztikai módszer alkalmazásával nyerték.

Az Aagent 50 mg/ml oldatos injekció készítményt felnőtt szarvasmarhákkal végzett kiürülési vizsgálatban is tanulmányozták. A vizsgálat megfelelt a helyes laboratóriumi gyakorlatnak, a forgalomba hozatali engedély jogosultja (Fatro) előzetes vizsgálatnak tekinti azt. Az injekció beadási helyének környezetéből nem vettek kontroll mintát. A mért maradékanyag (gentamicin) nem a meghatározott jelző maradékanyag volt, és a HPLC-MS/MS módszer mennyiségi kimutathatóságának alsó határa (LLOQ) megegyezett az izomra és zsírra vonatkozó maradékanyag-határértékkel (MRL). Stabilitási adatokat nem nyújtottak be. A vizsgálatban 4 állatból álló csoportokat kezeltek naponta egyszer 4 mg/ttkg adaggal 5 napig, majd az utolsó injekció beadása utáni 21., 35., 49. és 70. napon levágták azokat. A vese, máj, zsír, izom és az injekció beadási helyének analízisét végezték el. A 70. napon, az utolsó mintavételi időpontban a gentamicin koncentrációja még mindig meghaladta az MRL-t minden máj- és vesemintában, egyes értékek elérték a jelenlegi MRL több mint dupláját a vesében, és több mint háromszorosát a májban. Ezen adatok alapján nem lehet megbízható élelmezés-egészségügyi várakozási időt meghatározni.

Benyújtottak egy, a Gentamicina 4% solucion inyectabile készítménnyel végzett, a helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő vizsgálatot (érvényes a Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml és Purmicina 40 mg/ml készítményekre (forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven és Cenavisa)). A vizsgálat megfelel a jelenlegi standardoknak, bár zsírt és izmot (az injekció beadási helyén kívül) nem analizáltak. Azonban a gentamicin maradékanyag kiürülésével kapcsolatosan rendelkezésre álló, átfogó adatok tükrében ismeretes, hogy a zsír és az izom (kivéve az injekció beadási helye az izomban) nem korlátozó szövetek. A résztvevő állatok 6-7 hónapos kérődző borjak voltak. Négy állatból álló csoportokat kezeltek 12 óránként 4 mg/testtömeg-kg adaggal 3 napig, majd az utolsó injekció beadása utáni 80., 100., 130. és 170. napon levágták azokat. A vese, máj és az injekció beadási helyének (mag és környezet) analízisét végezték el egy validált HPLC-MS/MS módszer használatával. Az egyes szövetek eredményeinek elemzése 192 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időhöz vezetett, amely a máj maradékanyag kiürülésére utal, és statisztikai módszerrel számították ki.

Egy másik, borjakkal végzett vizsgálatot nyújtottak be a Vetrigen (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Ceva Sante Animale) vonatkozásában, de az nem felelt meg a helyes laboratóriumi gyakorlatnak. A vizsgálat nem kérődző, körülbelül 50-60 kg tömegű állatokat érintett. Csupán 3 állatból álló csoportokat kezeltek 12 óránként 4 mg/ttkg adaggal 4 és fél napig (9 injekció), majd az utolsó injekció beadása utáni 15. és 60. napon levágták azokat. A vese, máj, zsír, izom, valamint a környezetből vett kontroll minta nélkül az injekció beadási helyének analízisét végezték el egy mikrobiológiai módszer segítségével, amelynek vonatkozásában nem állnak rendelkezésre megfelelő validálási adatok. Az utolsó vágási ponton, vagyis a 60. napon a maradékanyag-szintek az MRL alatt voltak a májban és a vesében, de nem lehetett biztos következtetést levonni a zsírra, izomra és különösen az injekció beadási helyére vonatkozóan, mivel az ezzel kapcsolatos érzékenységi határ az

² CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMEA/CVMP/036/95) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf

MRL kétszerese volt. Összességében az élelmezés-egészségügyi várakozási időt nem lehetett megállapítani ezen vizsgálat alapján.

Benyújtottak egy, a Genta-ject 10% készítménnyel (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Dopharma) végzett, a helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő vizsgálatot. A vizsgálat megfelel a jelenlegi standardoknak, bár az analitikai módszer mikrobiológiai volt, és nem vettek kontroll mintát a injekció beadási hely környezetéből (másképpen viszont állatonként két, vagyis oldalanként egy injekció beadási helyet analizáltak). A mikrobiológiai vizsgálatot megfelelően validálták. A résztvevő állatok körülbelül 3 hónapos, nem kérődző borjak voltak, amelyeket a jelentés szerint szilárd takarmánnyal etettek a vizsgálat alatt. Négy állatból álló csoportokat kezeltek 12 óránként 2 mg/testtömeg-kg adaggal 3 napig, majd az utolsó injekció beadása utáni 76., 90., 104. és 126. napon levágták azokat. A vese, máj, izom, zsír és az injekció beadási helyének analízisét végezték el. A statisztikai módszert nem lehetett alkalmazni, mivel egyik ehető szövet esetében sem állt rendelkezésre elégséges számú adatpont. A vese adataira alkalmazott alternatív módszer használata egy 10%-os biztonsági határral 139 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt eredményezett.

A Forticine Solution 1% és 4% (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Vetoquinol) készítményeket egy fő vizsgálatban tanulmányozták, amely a vesére, a májra és az izomra fókuszált, és az 1%-os oldatot használta, valamint egy megerősítő vizsgálatban, amely a 4%-os oldatot használta az 1%-os hatáserősséghez képest a plazma biológiai egyenértékűség megállapítása után, és ahol csupán az injekció beadási helyét analizálták. Mindkét vizsgálatban legfeljebb másfél hónapos, feltehetően nem kérődző borjak vettek részt. A vizsgálatok vagy nem feleltek meg a helyes laboratóriumi gyakorlatnak vagy a státuszuk ismeretlen volt.

A fő vizsgálatban az alkalmazott dózis egyszeri 4 mg/ttkg volt, amelyet három 2 mg/ttkg-os injekció követett 12 óránként. Az analitikai módszer folyadék-folyadék kromatográfiát használt fluorometriás detektálással, azonban a módszer validitását igazoló adatok nem álltak rendelkezésre; a 4 javasolt gentamicin jelző maradékanyag komponensek közül csupán hármát ellenőriztek. Egy-egy vágási időpontban csupán két állatot vágtak le (14 óra, 7 nap, 14 nap, 28 nap). A tisztázatlan és a vonatkozó MRL-eknél valószínűleg magasabb LLOQ miatt nem lehet következtetést levonni az izomban és a májban lévő maradékanyagokkal kapcsolatosan. A vesében az utolsó időpontban, vagyis az utolsó injekció beadása után 28 nappal, minden maradékanyag-koncentráció a jelenlegi MRL érték alatt volt, bár relatíve közel maradt az MRL-hez (680 és 700 µg/kg). Összességében az élelmezés-egészségügyi várakozási időt nem lehetett megállapítani ezen vizsgálat alapján.

Az injekció beadási helyét tanulmányozó megerősítő vizsgálatban nem vettek a környezetből kontroll mintát, de 6 állatban állatonként 3 injekció beadási helyet vizsgáltak. A beadott dózis 8 óránként 3 mg/ttkg volt 3 napig. Az analitikai módszer egy bakteriológiai vizsgálat volt, amelyre vonatkozóan nem álltak rendelkezésre megfelelő validálási adatok, az LLOQ 100 µg/kg, vagyis a jelenleg vonatkozó MRL (50 µg/kg izom esetében) kétszerese volt. Ebből kifolyólag a vizsgálatot nem lehet felhasználni a biztonságos élelmezés-egészségügyi várakozási idő megállapításához annak ellenére, hogy a 100 µg/kg érzékenységi határ felett nem találtak maradékanyagokat.

Egy további, a helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő vizsgálatot végeztek szarvasmarhánál és sertéseknél a Gentamicin 40 mg/ml oldatos injekcióval (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Vetprom), amelyben ELISA próbát használtak analitikai módszerként. A vizsgálatot nem teljes értékű jelentés, hanem inkább összefoglaló formájában nyújtották be. Komplet validálási adatok nem állnak rendelkezésre. A maradékanyag kiürülést csak a vesében és a májban vizsgálták; megjegyzendő, hogy az injekció beadási helyét nem analizálták. Egy-egy vágási időpontban csupán két állatot vágtak le. A vizsgálatot kérődző szarvasmarhával (350-380 kg) végezték. A beadott dózis 4 mg/ttkg volt az első napon 12 óránként, majd ezután 24 óránként az 5. napig. A szarvasmarha csoportokat az utolsó injekció beadása után 60, 70, 80 és 90 nappal vágták le. A maradékanyagok mind a vesében, mind

pedig a májban az MRL alá estek a 80. napon. Azonban a vizsgálat hiányosságai tükrében ezen vizsgálat alapján nem lehet megbízható élelmezés-egészségügyi várakozási időt meghatározni.

A belga nemzeti illetékes hatóság által értékelt megújítási értékelő jelentésekben azonosítottak egy vizsgálatot, amely a Genta-kezelés 5% készítményre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időt támasztja alá borjak esetében (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Kela). Teljes vizsgálati jelentés és analitikai módszer validálási jelentés nem áll rendelkezésre. A vizsgálat GLP státusza ismeretlen. A vizsgálatban 8-11 hetes, nem kérődző borjak vettek részt, amelyek naponta kétszer 3 mg/ttkg gentamicint kaptak 3 egymást követő napon keresztül. Az állatokat az utolsó injekció beadása után 4, 11, 20 és 89 nappal vágták le 4-5 állatból álló csoportokban. A vese, máj, zsír, izom és az injekció beadási helyének (környezetből vett kontroll minta nélkül) analízisét végezték el maradékanyag kiürülés irányában egy LC-MS/MS módszer használatával. Az utolsó időpontban, vagyis a 89. napon még mindig találtak a májban a maradékanyag-határértéket meghaladó maradékanyagokat (5 minta közül kettőben). A májra vonatkozó adatok értékeléséhez a statisztikai módszer használata nem megfelelő, mivel a homoszkedaszticitás hipotézise nem teljesül. A többi szövet esetében az alternatív módszert lehetett alkalmazni. Azonban a májban a 89. napon az MRL feletti maradékanyag-szint tükrében, és mivel nem áll rendelkezésre sem teljes vizsgálati jelentés, sem analitikai módszer validálási jelentés, a vizsgálat alapján nem lehet meghatározni az élelmezés-egészségügyi várakozási időt.

Élelmezés-egészségügyi várakozási idők szarvasmarha hús és belsőség esetében

Összességében a szarvasmarha faj esetében három vizsgálat teszi lehetővé a következő élelmezés-egészségügyi várakozási idők meghatározását: 103 nap az Agent 50 mg/ml esetében (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Fatro), 192 nap a Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli injectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml és Purmicina 40 mg/ml esetében (forgalomba hozatali engedély jogosultjai: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven és Cenavisa), valamint 139 nap a Genta-ject 10% esetében (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Dopharma).

A maradékanyag adatok összevonása egy átfogó, minden készítményre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő kiszámítása érdekében nem megfelelő, mivel a vizsgálatokban különböző adagolási rendeket alkalmaztak.

Úgy vélik, hogy a 103, 192 és 139 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időket kell alkalmazni az adott vizsgálatokban alkalmazott, fentebb említett egyes készítményekre, amennyiben a javasolt adagolási rend megegyezik az adott vizsgálatban alkalmazottal, illetve a teljes expozíciót illetően alacsonyabb vagy azzal megegyező adagolásnak felel meg.

Azoknál a fenti bekezdésben említett készítményeknél, amelyeknél a maximális javasolt adag meghaladja a vonatkozó maradékanyag vizsgálatokban használt dózist, a maradékanyag adatokból közvetlenül származtatott, legrosszabb élelmezés-egészségügyi várakozási időt, vagyis 192 napot kell alkalmazni, feltéve, hogy az állatgyógyászati készítmény jellemzői összefoglalásában leírt teljes dózis nem haladja meg az abban a vizsgálatban alkalmazott teljes dózist, amely ezt az élelmezés-egészségügyi várakozási időt eredményezte (vagyis 24 mg gentamicin bázis/ttkg).

Azoknál a készítményeknél, ahol a benyújtott maradékanyag kiürülési vizsgálat nem fedi a javasolt adagolási rendet, illetve azoknál a készítményeknél, ahol nem nyújtottak be adatokat, a maradékanyag kiürülési adatokból közvetlenül számított, legrosszabb élelmezés-egészségügyi várakozási időt, vagyis 192 napot kell alkalmazni. Ez a 3 napig 12 óránként 4 mg/ttkg-os adagolási rendre, valamint 20 ml injekció volumenre és 40 mg/ml koncentrációra utal. Úgy tekinthető, hogy ez az élelmezés-egészségügyi várakozási idő elégséges a készítmények összetételében lévő azon eltérések lefedéséhez, amelyek befolyásolhatnák a maradékanyag kiürülési mintázatot. A forgalmazott készítmények összetételének tükrében feltehetően minden ilyen hatás korlátozott marad, mivel a

kiürülés nagyon hosszú idő alatt történik meg, és a jelen betérjesztésben érintett összes készítmény vízbázisú oldat. A 192 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő nem alkalmazható azokra a készítményekre, amelyeknél a javasolt teljes dózis meghaladja a maradékanyag vizsgálatban használt dózist, azaz 24 mg gentamicin bázis/ttkg-ot.

Azoknál a készítményeknél, ahol a teljes dózis meghaladja azt az értéket, amelyre vonatkozóan megbízható maradékanyag adatok állnak rendelkezésre (azaz a szarvasmarhánál 24 mg gentamicin bázis/ttkg-nál magasabb teljes dózisban alkalmazott készítmények esetében), a CVMP az élelmezés-egészségügyi várakozási idők farmakokinetikai elvek alapján történő extrapolációjában állapodott meg. Ez nem egy standard megközelítés és nem szerepel a CVMP irányelvben. Azonban a jelen betérjesztési eljárás keretében, ahol a készítmények már engedélyezve vannak és korlátozott maradékanyag kiürülési adatok állnak rendelkezésre, ennek a pragmatikus megközelítésnek a használata elfogadható módszer a gyógyszerek forgalmazhatóságának fenntartásához a fogyasztók biztonságának szavatolása mellett. A farmakokinetikai megközelítés a szövetekben megfigyelt terminális kiürülési féleletidőt, az adatok alapján meghatározott élelmezés-egészségügyi várakozási időt és alkalmazandó adagot használja az élelmezés-egészségügyi várakozási idő kiszámításához az alábbi képlet alapján:

$$WP_{új} = WP_{rég} + \{ \log_2(D_{új}/D_{rég}) \times T_{1/2}(\text{végső fázis}) \}^{\text{felfelé kerekítve}}$$

ahol: $WP_{új}$ az élelmezés-egészségügyi várakozási idő annál a készítménynél, amely esetében meg kell határozni az élelmezés-egészségügyi várakozási időt; $WP_{rég}$ az élelmezés-egészségügyi várakozási idő annál a készítménynél, amelyből az extrapolációt javasolják; $D_{új}$ annak a készítménynek az adagja, amely esetében meg kell határozni az élelmezés-egészségügyi várakozási időt; $D_{rég}$ annak a készítménynek az adagja, amelyből az extrapolációt javasolják; $T_{1/2}(\text{végső fázis})$ a terminális féleletidő.

Ez a számítás alkalmazandó, feltéve, hogy a kiürülési kinetika lineáris, és amikor a maradékanyag mennyisége az MRL alá esik, a szöveti eloszlás teljes mértékű. Az átlagos féleletidő 20,41 nap. A módszer 214 napos javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási időt eredményez a legtöbb érintett készítmény esetén javasolt maximális teljes dózis, vagyis 50 mg gentamicin bázis/ttkg alapján. Csupán egyetlen készítmény (Gentamicin Bremer Pharma, Lettországon engedélyezett, forgalomba hozatali engedély jogosultja: Bremer Pharma) esetén javasolnak magasabb teljes dózist, 80 mg gentamicin bázis/ttkg-ot. Ebben az esetben 228 napos extrapolált élelmezés-egészségügyi várakozási idő javasolt.

Hangsúlyozni kell, hogy a használt extrapolációs módszer egy pragmatikus megközelítés, amely a készítmények elérhetőségét célozza meg a fogyasztók biztonságának egyidejű szavatolása mellett. Elismerik, hogy az adatokban bizonytalanságok állnak fenn a terminális féleletidővel és a kiürülési kinetika dózis-linearitásával kapcsolatban, mivel mindkettő olyan feltétel, amelynek teljesülnie kell az extrapoláció helyes használatához. A szándék az, hogy foglalozzanak a jelen eljárásban érintett azon készítményekkel, amelyek esetében a maximális javasolt adag magas, és a maradékanyag adatok alapján a hagyományos módszerrel nem lehet megállapítani az élelmezés-egészségügyi várakozási időt. Azoknál a készítményeknél, amelyek esetében a maximális javasolt dózis a legrosszabb esetet bemutató maradékanyag vizsgálatokban használnál (24 mg gentamicin bázis/ttkg) alacsonyabb, a fenti extrapolációs megközelítés nem megfelelő, mivel a legmagasabb kiszámított élelmezés-egészségügyi várakozási idő alkalmazásának az a hatása, hogy a specifikus és megfelelő adatok hiányának lefedésére egy átfogó biztonsági határt foglal magába.

Az érintett készítmények némelyike alkalmazható a vizsgálatokban szereplőknél idősebb állatoknál, ami nagyobb teljes injekciós volument eredményez, amely lassabb kiürülési sebességet vonhat maga után az injekció beadási helyen a csökkent felszín/volumen arány miatt. Ezért az élelmezés-egészségügyi várakozási idő nem extrapolálható a vizsgálatokban alkalmazottnál magasabb injekciós volumenekre. Ugyanakkor az adatokat együttevén úgy tűnik, hogy – legalábbis a borjaknak beadott, legfeljebb 20 ml volumenű injekció esetén – nem az injekció beadási helye a korlátozó szövet, és ezért

úgy tekinthető, hogy a magasabb injekció volumen esetén a fogyasztókra gyakorolt kockázat alacsony maradna.

A 192 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt kérődző állatoknál határozták meg, azonban a bizottság úgy véli, hogy érvényes a nem kérődző borjakra is. Valójában az érintett készítmények parenterális injekcióban alkalmazandók, és ezért az emésztési fiziológia befolyása valószínűleg korlátozott. Továbbá az Aagent 50 mg/ml oldatos injekció (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Fatro) és Genta-ject 10% (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Dopharma) készítményekkel végzett vizsgálatok összehasonlítása azt mutatta, hogy a maradékanyag kiürülés nem lassabb a nagyon fiatal állatok esetében, mivel az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alacsonyabb (103 nap) az egy hónapnál fiatalabb, tejpótló takarmányt és szilárd kiegészítést kapó borjaknál, mint a szilárd takarmányban részesülő, idősebb borjak esetében. Ezt bizonyos mértékben megerősíti a Forticine Solution 1% (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Vetoquinol) alkalmazása során megfigyelt gyors kiürülés, szintén tejpótlóval etetett, fiatal borjaknál végezve a vizsgálatot. Továbbá a maradékanyag kiürülési időszak a gentamicin esetében hosszú, és a legtöbb esetben tartalmaz olyan időszakot, amikor az állatok – legalább részben – kérődznek.

Maradékanyag kiürülés sertés hús és belseg esetén

Minden benyújtott maradékanyag kiürülési vizsgálatban vízbázisú oldatos injekció formájában alkalmazták a gentamicint, és intramuszkulárisan adták be.

Egy vizsgálat áll rendelkezésre az Aagent 50 mg/ml oldatos injekció (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Fatro) vonatkozásában. Ez a malacokkal végzett vizsgálat megfelel a helyes laboratóriumi gyakorlatnak, az elrendezése összhangban áll a jelenlegi standardokkal. A tanulmányozott malacok 1 hónaposnál fiatalabbak voltak. Öt állatból álló csoportokat kezeltek naponta egyszer 4 mg/ttkg adaggal 3 napig, majd az utolsó injekció beadása utáni 30., 40., 50. és 60. napon levágták azokat. A vese, máj, zsír, bőr+izom és az injekció beadási helyének (mag és környezet) analízisét végezték el egy validált HPLC-MS/MS módszer használatával. Az egyes szövetek eredményeinek elemzése 66 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időhöz vezetett, amely a bőr+zsír és az injekció beadási helyének maradékanyag kiürülésére utal, és az alternatív számítási módszerrel nyerték.

Az Aagent 50 mg/ml oldatos injekció készítményt felnőtt sertésekkel végzett kiürülési vizsgálatokban is tanulmányozták. Ez a vizsgálat megfelel a helyes laboratóriumi gyakorlatnak, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja (Fatro) előzetes vizsgálatnak tekinti azt. Az injekció beadási helyének környezetéből vett kontroll mintát nem analizáltak. Kombinált bőr+zsír mintát nem értékelték, mivel csak a zsírból vettek mintát. A mért maradékanyag, a gentamicin nem a jelző maradékanyag volt, és a HPLC-MS/MS módszer LLOQ értéke megegyezett az izomra és zsírra vonatkozó MRL értékkel. Stabilitási adatokat nem nyújtottak be. Négy felnőtt sertésből álló csoportokat kezeltek naponta egyszer 4 mg/ttkg adaggal 5 napig, majd az utolsó injekció beadása utáni 7., 21., 35. és 49. napon levágták azokat. A vese, máj, zsír, izom és az injekció beadási helyének analízisét végezték el. A 49. napon, az utolsó mintavételi időpontban, a vesében és a májban mért szint minden mintában meghaladta az MRL értéket, egyes értékek pedig meghaladták az MRL dupláját a vesében és háromszorosát a májban. Ezenfelül az injekció beadási hely vonatkozásában a 49. napon egy koncentráció még mindig kissé magasabb volt az MRL-nél. Ezért ezen adatok alapján nem lehet megbízható élelmezés-egészségügyi várakozási időt meghatározni.

Egy másik, sertésekkel végzett vizsgálat áll rendelkezésre a Vetrigen (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Ceva Sante Animale) készítménnyel kapcsolatosan. A vizsgálat nem felel meg a helyes laboratóriumi gyakorlatnak. A vizsgálatban 23-27 kg közötti állatok szerepeltek. Csupán 3 állatból álló csoportokat kezeltek 12 óránként 4 mg/ttkg adaggal 4 és fél napig (9 injekció), majd az utolsó injekció beadása utáni 15. és 60. napon levágták azokat. A vese, máj, zsír, izom és a környezetből vett kontroll minta nélkül az injekció beadási helyének analízisét végezték el egy mikrobiológiai módszer

segítségével, amelynek vonatkozásában nem állnak rendelkezésre megfelelő validálási adatok. Az utolsó vágási időpontban, vagyis a 60. napon a maradékanyag-szintek az MRL alatt voltak a májban és a vesében, de nem lehetett biztos következtetést levonni a zsír és az izom, és különösen az injekció beadási helyével kapcsolatosan, mivel az ezzel kapcsolatos érzékenységi határ az MRL kétszerese volt. Megbízható élelmezés-egészségügyi várakozási időt nem lehetett megállapítani ezen vizsgálat alapján.

Egy, a Gentavall 5 mg/ml (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Mevet) készítménnyel végzett vizsgálat nem felelt meg egyértelműen a helyes laboratóriumi gyakorlatnak (a vizsgálatban megdöbbenően alacsony dózist, 5 mg-ot alkalmaztak állatonként újszülött malacoknál (3-5 naposak), naponta egyszer). Egyébként úgy tekinthető, hogy megfelel a jelenlegi standardoknak, bár nem analizálták az izmot (kivéve az injekció beadási helyét) és a zsírt. Ez elfogadható, mivel ezek a szövetek a gentamicin maradékanyag kiürülés tekintetében nem korlátozó szövetek. Validált HPLC-MS/MS analitikai módszert alkalmaztak. A 4 állatból álló csoportokat az utolsó injekció beadása utáni 40., 45. és 50. napon vágták le. A vese, máj és az injekció beadási helyének analizését végezték el. Az állatok mérete miatt nem lehetett kontroll mintát venni az injekció beadási helyének környezetéből. Ahogy az alkalmazott dózis tükrében várható volt, a kiürülés gyorsnak tűnik minden szövetben, és a szintek az MRL alatt voltak az első időpontban, vagyis a 40. napon. A fenti adatokból levont, az alternatív módszeren alapuló, 10%-os biztonsági határt magába foglaló és az állatonként 5 mg egyszeri dózissal vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő malacok esetében 44 nap.

Egy helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő vizsgálatot végeztek szarvasmarhánál és sertéseknél a Gentamicin 40 mg/ml oldatos injekcióval (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Vetprom), amelyben ELISA próbát (enzyme-linked immunoassay) használtak analitikai módszerként. A vizsgálatot nem teljes értékű jelentés, hanem inkább összefoglaló formájában nyújtották be. Komplet validálási adatok nem állnak rendelkezésre. A maradékanyag kiürülést csak a vesében és a májban követték; megjegyzendő, hogy az injekció beadási helyét nem analizálták. Egy-egy vágási időpontban csupán két állatot vágtak le. A vizsgálatot kérődző szarvasmarhával (350-380 kg) és 35-40 kg-os sertésekkel végezték. A beadott dózis 4 mg/ttkg volt az első napon 12 óránként, majd ezután 24 óránként az 5. napig. A sertés csoportokat az utolsó injekció beadása után 14, 28, 35 és 40 nappal vágták le. A maradékanyagok mind a vesében, mind pedig a májban az MRL alá csökkentek a 28. napon. Azonban a vizsgálat hiányosságai tükrében ezen vizsgálat alapján megbízható élelmezés-egészségügyi várakozási időt nem lehetett meghatározni.

A belga nemzeti illetékes hatóság által értékelt megújítási értékelő jelentésekben azonosítottak két vizsgálatot, amely a Genta-kezelés 5% (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Kela), illetve a Gentaveto-5 (forgalomba hozatali engedély jogosultja: VMD) készítményekre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időket támasztják alá borjak esetében. A Genta-kezelés 5% készítménnyel végzett vizsgálat teljes jelentése nem áll rendelkezésre, míg a Gentaveto-5 készítménnyel végzett vizsgálatot teljes értékű jelentés formájában nyújtották be.

A Genta-kezelés 5% (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Kela) készítménnyel malacoknál végzett vizsgálatban naponta kétszer 3 mg/ttkg dózist alkalmaztak; a kezelési időtartamot nem lehetett azonosítani. A 4-5 állatból álló csoportokat az utolsó injekció beadása utáni 3., 10., 17., 27., 67. és 89. napon vágták le. A vese, máj, zsír, izom és az injekció beadási helyének (környezetből vett kontroll minta nélkül) analizését végezték el egy validált LC-MS/MS módszer használatával; azonban a zsírra vonatkozó eredmények nem állnak rendelkezésre. A vizsgálat alapján nem lehet meghatározni az élelmezés-egészségügyi várakozási időt, mivel az MRL feletti maradékanyagokat találtak minden szövetben, amelyre vonatkozóan adatok álltak rendelkezésre az utolsó időpontban, vagyis az utolsó injekció beadása után 89 nappal.

A Gentaveto-5 (forgalomba hozatali engedély jogosultja: VMD) vizsgálatát 3,75-8 kg közötti sertésekkel végezték, amelyek 5 mg/ttkg adagot kaptak 12 óránként 5 napig. Az 5 állatból álló

csoportokat az utolsó injekció beadása után 14, 42, 70 és 112 nappal vágják le. A vese, máj, bőr+zsír és az injekció beadási helyének analízisét végezték el maradékanyag kiürülés irányában egy validált LC-MS/MS módszer használatával. Az injekció beadási helyének környezetéből nem vettek kontroll mintát, azonban állatonként 2 beadási helyet analizáltak, és azok kellően közel estek egymáshoz. Az utolsó injekció utáni 112. napon, az utolsó időpontban minden koncentráció az MRL alatt volt. A 146 napos jóváhagyott élelmezés-egészségügyi várakozási időt az alternatív módszer és 30%-os biztonsági határ használatával határozták meg, és ez biztonságosnak tekinthető a fogyasztó számára.

Élelmezés-egészségügyi várakozási idő sertések számára

A sertés célállatfaj esetében három vizsgálatot azonosítottak, amelyek alapján kellően megbízható élelmezés-egészségügyi várakozási időt lehet megállapítani. Ezeket a vizsgálatokat a következő készítményekkel végezték: Gentavall 5 mg/ml (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Mevet), Aagent 50 mg/ml oldatos injekció (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Fatro), és Gentaveto-5 (forgalomba hozatali engedély jogosultja: VMD). Az élelmezés-egészségügyi várakozási idők a fenti sorrendben 44, 66, illetve 146 napot tesznek ki. Ezek nem ugyanarra az adagolásra vonatkoznak.

Megjegyzendő, hogy malacok esetében a Gentavall 5 mg/ml (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Mevet) készítménnyel végzett vizsgálaton alapuló 44 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő nagyon sajátos alkalmazási feltételekre vonatkozik (egyszeri 5 mg-os injekció újszülötteknél).

Arra a következtetésre jutottak, hogy a 44, 66 és 146 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időket kell alkalmazni az adott vizsgálatokban alkalmazott, fentebb említett készítményekre, amennyiben a javasolt adagolási rend megegyezik az adott vizsgálatban alkalmazottal, illetve a teljes expozíciót illetően alacsonyabb vagy azzal megegyező adagolásnak felel meg.

Azoknál a fenti bekezdésben említett készítményeknél, amelyeknél a maximális javasolt adag meghaladja a maradékanyag vizsgálatokban használt dózist, a maradékanyag adatokból közvetlenül származtatott, legrosszabb élelmezés-egészségügyi várakozási időt, vagyis 146 napot kell alkalmazni, feltéve, hogy az állatgyógyászati készítmény jellemzői összefoglalásában leírt teljes dózis nem haladja meg az abban a vizsgálatban alkalmazott teljes dózist, amely ezt az élelmezés-egészségügyi várakozási időt eredményezte (vagyis 50 mg gentamicin bázis/testtömeg-kg).

A 146 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt lehet alkalmazni a többi készítmény esetében is, feltéve, hogy a javallat szerinti teljes dózis nem haladja meg a megfelelő vizsgálatban alkalmazott teljes dózist (50 mg gentamicin bázis/ttkg). Megállapították, hogy a releváns vizsgálatban használt dózis (50 mg gentamicin bázis/ttkg) látszólag lefedi az összes, jelenleg javasolt adagolási rendet. Úgy tekinthető, hogy ez a legrosszabb élelmezés-egészségügyi várakozási idő kellőképpen lefedi a készítmények összetételének különbségeiből adódó, lehetséges hatásokat. Valóban, a rendelkezésre álló készítmény-összetételekből úgy tűnik, hogy a készítmények összetétele nagyon hasonló, beleértve a gyakori tartósítószerket és puffer rendszereket, amelyek valószínűleg nem befolyásolják a felszívódási sebességet, és nagyon kis relatív mennyiségben vannak jelen. Ezenfelül nagyon hosszú az az időszak, amely alatt a kiürülés végbemegy, és a jelen betérjesztés által érintett készítmények mindegyike vízbázisú oldat.

Sertések esetében minden meghatározott élelmezés-egészségügyi várakozási idő 50 mg/ml koncentrációjú injekció legfeljebb 1 ml térfogatának beadására vonatkozik, és nem lehet azokat közvetlenül extrapolálni nagyobb volumenre, illetve az egy injekció beadási helyre eső nagyobb dózisra. Ezért az injekció térfogatát injekció beadási helyenként legfeljebb 1 ml-re, illetve injekció beadási helyenként 50 mg gentamicinre kell korlátozni azoknál a készítményeknél, amelyeknek a hatáserőssége meghaladja az 50 mg gentamicin/ml-t.

Maradékanyag kiürülési adatok szarvasmarha tej esetében

Tehéntej esetében maradékanyag kiürülést kizárólag az Aagent 50 mg/ml oldatos injekció (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Fatro) vonatkozásában nyújtottak be, bár a készítmény nem engedélyezett tejelő teheneknél. A forgalomba hozatali engedély jogosultja kísérleti tanulmánynak tekinti a vizsgálatot, amely csupán 8 állatot foglal magába. A mért maradékanyag (gentamicin) nem felelt meg a meghatározott jelző maradékanyagnak, és a rendelkezésre álló adatok nem elégségesek ahhoz, hogy lehetővé tegyék a HPLC-MS/MS analitikai módszer validitásának igazolását. Az alkalmazott dózis naponta egyszer 4 mg/ttkg volt 5 napig. A maradékanyag koncentrációt az utolsó injekció beadását követően 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 és 96 órával határozták meg. Az állatok és adatpontok alacsony száma nem tette lehetővé az eredmények elemzését a TTSC (biztonságos koncentrációig eltelt idő) vagy az SCLR (biztonságos koncentrációk, lineáris regresszió alapján, és figyelembe véve a mérhetőségi határ alatt méréseket) statisztikai módszerekkel a tejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásáról szóló CVMP irányelv (EMA/CVMP/473/98)³ szerint. Az SCPM (biztonságos koncentrációk, az időpontenkénti adatok alapján, és figyelembe véve a mérhetőségi határ alatt adatokat) módszer 72 órás számított élelmezés-egészségügyi várakozási időt eredményezett, amely megfelel az első olyan időpontnak, amikor minden koncentráció az MRL alá csökkent, bár a maradékanyagok 8-ból 7 állat esetében az MRL alatt voltak az utolsó injekció beadása után 48 órával. Összességében a vizsgálatból származó adatokat nem tartották megfelelőnek a tejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásának céljára.

A gentamicin vonatkozásában a CVMP EPMAR-ban leírt tej maradékanyag vizsgálatban (EMA/CVMP/619817/2015)⁴ öt tejelő tehenet kezeltek ismételt 4 mg gentamicin/ttkg/nap intramuszkuláris dózissal 3 napon keresztül. Tejmintákat gyűjtöttek az utolsó injekció beadását követő 90 órában. Az ehető szövetek és a tej gentamicin maradékanyag tartalmát mikrobiológiai vizsgálattal határozták meg, amelynél a mérhetőség határa 50 µg/kg (1/2 MRL) volt. Antimikrobiális aktív maradékanyagokat nem lehetett detektálni a gyűjtött tejminták egyikében sem, ami egy összességében nagyon gyors kiürülésre utal.

A tejelő teheneknél a készítmény forgalmazhatóságának fenntartását és egyidejűleg a fogyasztók biztonságának szavatolását célzó pragmatikus megközelítéssel megfelelően tartják a tejre vonatkozóan engedélyezett, maximális élelmezés-egészségügyi várakozási idő, azaz 7 nap alkalmazását minden olyan készítményre, amelynél a tejelő tehenek szerepelnek a célállatfajok között. Ez az élelmezés-egészségügyi várakozási idő széles biztonsági határt tartalmaz a rendelkezésre álló adatokkal kapcsolatosan.

Általános megfontolások

A CVMP rendelkezésére bocsátott információk alapján úgy tűnik, hogy számos olyan készítmény létezik, amely esetében a terméktájékoztató nem ad meg világos adagolási utasításokat. Az egyes nemzeti illetékes hatóságok felelőssége, hogy a jelen álláspontra ajánlásait alkalmazzák az állatgyógyászati készítmény jellemzői jóváhagyott összefoglalásában javasolt maximális adag alapján, és intézkedéseket tegyenek, amennyiben a terméktájékoztatóban szereplő ajánlásokat nem lehet megfelelően értelmezni.

Úgy vélik, hogy nem valószínű, hogy az intravénás alkalmazási mód magasabb maradékanyag szinteket eredményez az intramuszkuláris alkalmazási módhoz képest, és ennek megfelelően a szubkután alkalmazás alapján levont élelmezés-egészségügyi várakozási idő javasolható az intravénás alkalmazás esetére is. Azonban a szubkután beadás a továbbiakban már nem javasolt szarvasmarhák

³ CVMP Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/98) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004496.pdf

⁴ CVMP EPMAR for gentamicin (EMA/CVMP/619817/2015) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2016/03/WC500203742.pdf

és sertések számára, mivel az injekció beadási helyről történő kiürülés kinetikája ismeretlen és korlátozó lehet.

Ugyanazt a gentamicint egyedüli hatóanyagként tartalmazó készítményekre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő alapjául szolgáló okfejtést lehet alkalmazni a gentamicin trimetoprimmel és szulfadimetoxinnal való kombinációjára is. Valóban, a szövetekben a gentamicin különösen hosszú perzisztálása miatt, amely a kombinációs készítményekben található egyéb vegyületek esetében nem áll fenn, a trimetoprimet és szulfonamidot tartalmazó készítmények esetében általánosan elfogadott élelmezés-egészségügyi várakozási idők tükrében, nem indokolt, hogy a gyógyszerkölcsonhatás miatt a maradékanyagokra kifejtett, bármilyen hosszú távú hatást várjunk.

Végezetül egy bizonyos időtartamon belül a kezelés ismétlése nagy valószínűséggel vezet a kezelt állatokban a gentamicin maradékanyagok felhalmozódásához a májban, a vesékben és potenciálisan az injekció beadási helyeken, és ezért világossá kell tenni a terméktájékoztatóban, hogy az élelmezés-egészségügyi várakozási időn belül kerülni kell a kezelés ismétlését.

3. Előny-kockázat értékelés

A minőséget, a célállatok biztonságát, a felhasználói biztonságot, a környezeti kockázatot és a hatásosságot nem értékelték ebben a betérjesztési eljárásban.

Szarvasmarha (hús és tej), valamint sertés vonatkozásában az élelmezés-egészségügyi várakozási időket a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében a javasoltaknak megfelelően kell módosítani.

A szubkután beadás a továbbiakban már nem javasolt szarvasmarhák és sertések számára, mivel az injekció beadási helyről történő kiürülés kinetikája ismeretlen és korlátozó lehet.

Egy figyelmeztető mondattal kell kiegészíteni a terméktájékoztatót, amely azt tanácsolja, hogy az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Jelen eljárás keretében a készítmények átfogó előny-kockázat profilját pozitívnak tekintették a terméktájékoztató javasolt módosításai mellett (lásd III. melléklet).

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalását, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

Mivel:

- a szarvasmarhára és sertésre vonatkozó maradékanyag kiürülési adatok alapján a CVMP úgy ítélte meg, hogy a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében módosítani szükséges a szarvasmarha (hús és tej) és sertés vonatkozásában az élelmezés-egészségügyi várakozási időket;
- a szubkután alkalmazási módra vonatkozó maradékanyag kiürülési adatok hiányában a CVMP úgy vélte, hogy szarvasmarhák és sertések esetén a szubkután alkalmazási módot törölni kell a terméktájékoztatóból;
- egy bizonyos időtartamon belül a kezelés ismétlése nagy valószínűséggel vezet a gentamicin maradékanyagok felhalmozódásához a májban, a vesékben és potenciálisan az injekció beadási helyeken a kezelt állatokban, a CVMP úgy vélte, hogy a terméktájékoztatót egy figyelmeztetéssel kell kiegészíteni, amely arra hívja fel a figyelmet, hogy az élelmezés-egészségügyi várakozási időn belül kerülni kell a kezelés ismétlését;

- a CVMP úgy vélte, hogy a jelen beterjesztés által érintett állatgyógyászati készítmények általános előny-kockázat profilja pozitív marad a terméktájékoztató módosításai mellett;

a CVMP a szarvasmarhák és sertések számára oldatos injekció formájában alkalmazott, gentamicin tartalmú állatgyógyászati készítmények (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását javasolta az állatgyógyászati készítmény jellemzői összefoglalójának, a címkeszövegeknek és a használati utasításoknak a terméktájékoztatóval összhangban ajánlott, a III. mellékletben leírtak szerinti módosítása céljából.

III. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója,
a címkeszöveg és a használati utasítás érintett részeinek
módosításai**

A. Az I. mellékletben felsorolt Aagent 50 mg/ml (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Fatro S.p.A.) esetében

Ahol a terméktájékoztatóban javasolt maximális teljes dózis nem haladja meg a 12 mg gentamicin bázis/ttkg adagot szarvasmarhák és sertések esetében, az alábbi szöveget kell alkalmazni:

Állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat borjak és malacok esetében.

Sertéseknél ne adjon be 1 ml-nél többet egy injekció beadási helyre.

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Borjú:

Intramuszkuláris vagy intravénás alkalmazás: Hús és belsőség: 103 nap.

Malac:

Hús és belsőség: 66 nap.

Címkeszöveg:

7. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat borjak és malacok esetében.

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Borjú:

im., iv. Hús és belsőség: 103 nap.

Malac:

Hús és belsőség: 66 nap.

Használati utasítás:

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat borjak és malacok esetében.

Sertéseknél ne adjon be 1 ml-nél többet egy injekció beadási helyre.

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Borjú:

Intramuszkuláris vagy intravénás alkalmazás: Hús és belsőség: 103 nap.

Malac:

Hús és belsőség: 66 nap.

B. Az I. mellékletben felsorolt Genta-ject 10% (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Dopharma Research B.V.) esetében

Ahol a szarvasmarha és/vagy sertés célállatfajként már engedélyezett, és feltéve, hogy a terméktájékoztatóban javasolt maximális teljes dózis nem haladja meg a 12 mg gentamicin bázis/ttkg adagot szarvasmarhák, illetve 50 mg gentamicin bázis/ttkg adagot sertések esetében, az adott fajra vonatkozó, alábbi szöveget kell alkalmazni:

Állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák és sertések esetében.

Sertéseknél ne adjon be 50 mg gentamicinnél többet egy injekció beadási helyre.

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Szarvasmarha:

Intramuszkuláris vagy intravénás alkalmazás: Hús és belsőség: 139 nap.

Sertés:

Hús és belsőség: 146 nap.

Címkeszöveg:

7. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák és sertések esetében.

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Szarvasmarha:

im., iv. Hús és belsőség: 139 nap.

Sertés:

Hús és belsőség: 146 nap.

Használati utasítás:

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák és sertések esetében.

Sertéseknél ne adjon be 50 mg gentamicinnél többet egy injekció beadási helyre.

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az ételmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Szarvasmarha:

Intramuskuláris vagy intravénás alkalmazás: Hús és belsőség: 139 nap.

Sertés:

Hús és belsőség: 146 nap.

C. Az I. mellékletben felsorolt Gentavall 5 mg/ml (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Mevet S.A.U.) esetében

Ahol a terméktájékoztatóban javasolt maximális teljes dózis nem haladja meg állatonként az 5 mg gentamicin bázis adagot sertések esetében, az alábbi szöveget kell alkalmazni:

Állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Malac:

Hús és belsőség: 44 nap.

Címkeszöveg:

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Malac:

Hús és belsőség: 44 nap.

Használati utasítás:

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Malac:

Hús és belsőség: 44 nap.

D. Az I. mellékletben felsorolt Gentaveto-5 (50 mg/ml) (forgalomba hozatali engedély jogosultja: V.M.D. n.v.) esetében

Ahol a terméktájékoztatóban javasolt maximális teljes dózis nem haladja meg az 50 mg gentamicin bázis/ttkg adagot sertések esetében, az alábbi szöveget kell alkalmazni:

Állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

Sertéseknél ne adjon be 1 ml-nél többet egy injekció beadási helyre.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Sertés:

Hús és belsőség: 146 nap.

Címkeszöveg:

7. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Sertés:

Hús és belsőség: 146 nap.

Használati utasítás:

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

Sertéseknél ne adjon be 1 ml-nél többet egy injekció beadási helyre.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Sertés:

Hús és belsőség: 146 nap.

E. Az I. mellékletben felsorolt Gentamicin Bremer Pharma (forgalomba hozatali engedély jogosultja: Bremer Pharma GmbH) esetében

Ahol a terméktájékoztatóban javasolt maximális teljes dózis legfeljebb 80 mg gentamicin bázis/ttkg szarvasmarhák esetében, az alábbi szöveget kell alkalmazni:

Állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák esetében.

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Szarvasmarha:

Intramuszkuláris vagy intravénás alkalmazás: Hús és belsőség: 228 nap.

Címkeszöveg:

7. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák esetében.

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Szarvasmarha:

im., iv. Hús és belsőség: 228 nap.

Használati utasítás:

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák esetében.

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Szarvasmarha:

Intramuszkuláris vagy intravénás alkalmazás: Hús és belsőség: 228 nap.

F. Az I. mellékletben felsorolt, minden egyéb készítmény esetében, amelyknél a javasolt teljes dózis nem haladja meg a 24 mg gentamicin bázis/ttkg adagot szarvasmarhák, illetve az 50 mg gentamicin bázis/ttkg adagot sertések esetében

Ahol a szarvasmarha és/vagy sertés célállatfajként már engedélyezett, és feltéve, hogy a terméktájékoztatóban a gentamicin javasolt maximális teljes dózisa nem haladja meg a 24 mg gentamicin bázis/ttkg adagot szarvasmarhák, illetve 50 mg gentamicin bázis/ttkg adagot sertések esetében, az adott fajra vonatkozó, alábbi szöveget kell alkalmazni:

Állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák és sertések esetében.

Legfeljebb 50 mg gentamicin/ml hatáserősségű készítmények esetében: Sertéseknél ne adjon be 1 ml-nél többet egy injekció beadási helyre.

50 mg gentamicin/ml-nél magasabb hatáserősségű készítmények esetében: Sertéseknél ne adjon be 50 mg gentamicinnél többet egy injekció beadási helyre.

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Szarvasmarha:

Intramuszkuláris vagy intravénás alkalmazás: Hús és belsőség: 192 nap.

Sertés:

Hús és belsőség: 146 nap.

Címkeszöveg:

7. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák és sertések esetében.

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Szarvasmarha:

im., iv. Hús és belsőség: 192 nap.

Sertés:

Hús és belsőség: 146 nap.

Használati utasítás:

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák és sertések esetében.

Legfeljebb 50 mg gentamicin/ml hatáserősségű készítmények esetében: Sertéseknél ne adjon be 1 ml-nél többet egy injekció beadási helyre.

50 mg gentamicin/ml-nél magasabb hatáserősségű készítmények esetében: Sertéseknél ne adjon be 50 mg gentamicinnél többet egy injekció beadási helyre.

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az ételmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Szarvasmarha:

Intramuszkuláris vagy intravénás alkalmazás: Hús és belsőség: 192 nap.

Sertés:

Hús és belsőség: 146 nap.

G. Az I. mellékletben felsorolt, azon készítmény esetében, amelyknél a javasolt teljes dózis 24 mg gentamicin bázis/ttkg és 50 mg gentamicin bázis/ttkg adag között van szarvasmarhák esetében

Állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák esetében.

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Szarvasmarha:

Intramuszkuláris vagy intravénás alkalmazás: Hús és belsőség: 214 nap.

Címkeszöveg:

7. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák esetében.

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Szarvasmarha:

im., iv. Hús és belsőség: 214 nap.

Használati utasítás:

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák esetében.

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Szarvasmarha:

Intramuszkuláris vagy intravénás alkalmazás: Hús és belsőség: 214 nap.

H. Az I. mellékletben felsorolt azon készítmények esetében, amelyeknél a tejelő tehenek célállatfajként már engedélyezettek

Állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák esetében.

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Szarvasmarha:

Intramuszkuláris vagy intravénás alkalmazás:

Hús és belsőség: *a III. melléklet fentebbi vonatkozó pontjaiban javasoltaknak megfelelően.*

Tej: 7 nap.

Címkeszöveg:

7. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák esetében.

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Szarvasmarha:

im., iv.

Hús és belsőség: *a III. melléklet fentebbi vonatkozó pontjaiban javasoltaknak megfelelően.*

Tej: 7 nap.

Használati utasítás:

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Ahol szükséges, törölje a szubkután alkalmazásra történő utalásokat szarvasmarhák esetében.

Az ismételt injekciókat különböző helyeken kell beadni.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

A májban, a vesékben és az injekció beadási helyén a gentamicin felhalmozódása miatt az élelmezés-egészségügyi várakozási idő alatt a kezelés ismétlését kerülni kell.

Szarvasmarha:

Intramuszkuláris vagy intravénás alkalmazás:

Hús és belsőség: *a III. melléklet fentebbi vonatkozó pontjaiban javasoltaknak megfelelően.*

Tej: 7 nap.