

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, delle vie di somministrazione e dei richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Richiedente/Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, vitelli, suini, cavalli, puledri, cani, gatti	s.c., i.m., e.v. lenta
Belgio	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli, cani, gatti	s.c., i.m., e.v. lenta
Belgio	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Suini	i.m.
Belgio	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini (vitelli)	i.m.
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cani, gatti	i.m., s.c., e.v.

Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicina	40 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cani, gatti	i.m., s.c., e.v.
Bulgaria	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, vitelli, suini	i.m.
Bulgaria	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор / GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamicina	40 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, suini, cani, gatti	i.m., s.c.
Croazia	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicina	80 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, cavalli non destinati alla produzione alimentare, suini, cani, gatti	i.m. (bovini, suini), e.v. (cavalli), s.c. (cani, gatti)
Croazia	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicina	80 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli, cani, gatti	i.m., s.c.

Cipro	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.	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli e suinetti fino al primo mese di età	i.m., s.c., e.v. lenta
Cipro	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamicina	85.0 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, cani, gatti	i.m., s.c., e.v. lenta
Repubblica ceca	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, puledri e suinetti di un mese di età	i.m., s.c., e.v. lenta
Repubblica ceca	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicina	81 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, suini, cani	i.m., e.v.
Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli	i.m.

Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini	i.m.
Estonia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, cani	i.m., e.v., s.c.
Estonia	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, cani	i.m., e.v.
Francia	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicina	40000 UI/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, cani, gatti	i.m., e.v.
Francia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicina	40000 UI/ml	soluzione iniettabile	Vitelli	i.m., e.v.
Francia	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicina	40000 UI/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, cani, gatti	i.m., e.v.

Francia	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicina	50000 UI/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, suinetti	i.m.
Germania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per consumo umano, cani, gatti	i.m., e.v., s.c.
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per consumo umano, cani, gatti	i.m., e.v., s.c.
Germania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per consumo umano, cani, gatti	i.m., e.v., s.c.
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per consumo umano, cani, gatti	i.m., e.v., s.c.

Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per consumo umano, cani, gatti	i.m., e.v., s.c.
Germania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicina	85 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per consumo umano, cani, gatti	i.m., e.v., s.c.
Germania	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, cani, gatti	i.m., e.v., s.c.
Germania	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cani, gatti, uccelli ornamentali	i.m., e.v., s.c.
Grecia	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, cani, gatti	i.m.
Grecia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, suini, cani	i.m.

Ungheria	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cani	bovini, suini: i.m. cani: i.m. o s.c.
Irlanda	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini	i.m.
Italia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, suinetti (nel 1° mese di vita)	i.m., s.c., e.v. lenta
Italia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, suinetti (nel 1° mese di vita)	i.m., s.c., e.v. lenta
Italia	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, suinetti, cani, gatti	i.m., e.v., endoperitoneale
Lettonia	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli, cani, gatti	i.m., e.v., s.c.

Lettonia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicina	85 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli, cani, gatti	i.m., e.v., s.c.
Lettonia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, cavalli, cani, gatti	i.m., e.v., s.c.
Lettonia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli, cani	i.m., e.v., s.c.
Lettonia	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicina solfato sulfadimetos sina	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli, cani, gatti	i.m.
Lettonia	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, cani, gatti	i.m., s.c., e.v. lenta
Lettonia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cani	i.m., s.c., e.v. lenta

Lettonia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, cavalli, cani, gatti	i.m., s.c., e.v. lenta
Lituania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli, cani, gatti	i.m., e.v., s.c.
Lituania	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, vitelli, suini, suinetti, cavalli, cani, gatti	i.m., e.v., s.c.
Lituania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicina	85 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, vitelli, suini, suinetti, suinetti appena svezati, cavalli, puledri, cani, gatti	i.m., e.v., s.c.
Lituania	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, vitelli, suini	i.m.
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli fino a 13 settimane	i.m.

Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicina sulfadimetos sina	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini	i.m.
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicina	40 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, vitelli, suini, suinetti	i.m., e.v. lenta
Portogallo	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamicina	40 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, cavalli, cani, gatti	i.m., e.v. lenta
Portogallo	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cani, gatti	i.m., s.c. (solo cani)
Portogallo	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	gentamicina	40 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini (vitelli), suini (suinetti), uccelli (polli, tacchini), cani, gatti	i.m., e.v. lenta

Romania	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli, suinetti, cani, gatti	i.m.
Romania	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini	e.v., i.m., s.c.
Romania	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cani, gatti	i.m., e.v. lenta, s.c.
Slovacchia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli e suinetti nel primo mese di vita, cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per il consumo umano	i.m., s.c., e.v. lenta
Slovenia	KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto Slovenia	GENTAMICIN KRKA 80 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	gentamicina	80 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini, suini, cani, gatti	i.m.

Spagna	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicina	40 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini (vitelli fino a 250 kg), cavalli non destinati alla produzione alimentare	i.m., e.v. lenta
Spagna	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamicina	40 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini (vitelli fino a 250 kg), cavalli non destinati alla produzione alimentare, cani, gatti	i.m., e.v. lenta
Spagna	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicina	40 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini (vitelli fino a 250 kg), cavalli non destinati alla produzione alimentare, cani, gatti	i.m., e.v. lenta
Spagna	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicina	40 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini (vitelli fino a 250 kg), cavalli non destinati alla produzione alimentare, cani, gatti	i.m., e.v. lenta
Spagna	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicina	80 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini (vitelli fino a 250 kg), cavalli non destinati alla produzione alimentare, cani, gatti	i.m., e.v. lenta

Spagna	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicina	40 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini (vitelli fino a 250 kg), cavalli non destinati alla produzione alimentare, cani, gatti	i.m., e.v. lenta
Spagna	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamicina	60 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini (vitelli fino a 250 kg), cavalli non destinati alla produzione alimentare, cani	i.m., e.v. lenta
Spagna	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicina	40 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini (vitelli fino a 250 kg), suini (da latte), cavalli non destinati al consumo umano, cani, gatti	i.m., e.v. lenta
Spagna	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli (fino a 13 settimane di età)	i.m.
Spagna	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli (fino a 13 settimane di età)	i.m.

Spagna	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamicina	5 mg/ml	soluzione iniettabile	Suinetti, cani, gatti	i.m.
Spagna	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicina	50 mg/ml	soluzione iniettabile	Bovini (vitelli fino a 250 kg)	i.m., e.v. lenta
Paesi Bassi	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicina	100 mg/ml	soluzione iniettabile	Vitelli fino a 13 settimane di età	i.m.

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali veterinari contenenti gentamicina presentati sotto forma di soluzioni iniettabili da somministrare a bovini e suini (vedere Allegato I)

1. Introduzione

Gentamicina è un antibiotico aminoglicosidico indicato per il trattamento di svariate infezioni batteriche. Viene normalmente usato come sale solfato. In medicina veterinaria, gentamicina è usata principalmente come soluzione iniettabile per bovini, suini, cavalli, gatti e cani.

In seguito alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata all'Agenzia federale belga per i medicinali e i prodotti sanitari, ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche, ossia una domanda di medicinale generico, è risultato che non erano stati generati dati sui residui specifici per il prodotto a sostegno dei tempi di attesa per carne e visceri di bovini e suini per il prodotto di riferimento Genta 100 mg/ml, autorizzato in Germania. Usando i dati disponibili nell'EPMAR del CVMP per gentamicina (EMA/MRL/803/01)¹, il Belgio non ha potuto confermare la sicurezza dei tempi di attesa di 95 giorni per i bovini e di 60 giorni per i suini. Inoltre, i dati disponibili in Belgio per prodotti comparabili indicano chiaramente che i livelli di residui possono essere superiori ai limiti massimi per i residui (MRL) nei tempi di attesa proposti. Il Belgio, quindi, ha ritenuto che la sicurezza dei consumatori non sia garantita dai tempi di attesa stabiliti per il prodotto di riferimento Genta 100 mg/ml (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: CP-Pharma) e, di conseguenza, per il suo prodotto generico Emdogent 100 (richiedente: Emdoka).

Il Belgio ha anche notato che i tempi di attesa approvati per bovini e suini per i medicinali veterinari contenenti gentamicina presentati sotto forma di soluzioni iniettabili sono differenti nell'Unione europea, ad esempio per carne e visceri di bovini sono compresi tra 28 e 210 giorni, per il latte di bovini sono compresi tra 2 e 7 giorni, e alcuni dei prodotti riportano «non utilizzare in vacche il cui latte è destinato al consumo umano», e per carne e visceri di suini sono compresi tra 28 e 150 giorni.

Pertanto, l'8 gennaio 2016 il Belgio ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE per i medicinali veterinari contenenti gentamicina presentati sotto forma di soluzioni iniettabili da somministrare a bovini e suini. Al comitato per i medicinali per uso veterinario (CVMP) è stato chiesto di riesaminare tutti i dati disponibili sulla deplezione dei residui e di raccomandare tempi di attesa per bovini (carne e latte) e suini.

2. Discussione dei dati disponibili

Deplezione dei residui nella carne e nei visceri di bovini

In tutti gli studi presentati sulla deplezione dei residui, gentamicina è stata usata come soluzione acquosa iniettabile somministrata per via intramuscolare.

È stato presentato uno studio conforme alla BPL sui vitelli relativo al prodotto Aagent 50 mg/ml soluzione iniettabile (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Fatro). Il disegno dello studio è conforme alle norme in vigore. Lo studio ha riguardato vitelli di meno di 1 mese di età. Sono stati trattati gruppi di 5 animali alla dose di 4 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno per 3 giorni e macellati 30, 40, 50, 60, 70, 80 e 90 giorni dopo l'ultima somministrazione. Rene, fegato, grasso, muscolo e sito di iniezione (centro e zona circostante) sono stati analizzati con un metodo HPLC/MS-

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

MS convalidato. L'analisi dei risultati per ciascun tessuto ha portato a un tempo di attesa massimo di 103 giorni, correlato alla deplezione dei residui nel fegato, ottenuto usando il metodo statistico indicato dal documento orientativo del CVMP sull'armonizzazione dei tempi di attesa (EMA/CVMP/036/95)².

Il prodotto Aagent 50 mg/ml soluzione iniettabile è stato anche testato in uno studio di deplezione su bovini adulti. Lo studio è conforme alla BPL ed è considerato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Fatro) come uno studio preliminare. Non sono stati effettuati campionamenti di controllo nella zona circostante al sito di iniezione. Il residuo misurato (gentamicina) non era il residuo del marcatore stabilito e il limite inferiore di quantificazione (LLOQ) del metodo HPLC-MS/MS era uguale al MRL per muscolo e grasso. Non sono stati presentati dati di stabilità. Lo studio ha coinvolto gruppi di 4 animali che ricevevano la dose di 4 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno per 5 giorni, macellati 21, 35, 49 e 70 giorni dopo l'ultima somministrazione. Sono stati analizzati rene, fegato, grasso, muscolo e sito di iniezione. Al giorno 70, l'ultimo punto di campionamento, la concentrazione di gentamicina era ancora superiore ai MRL in tutti i campioni di fegato e rene, con alcuni valori pari a più di 2 volte il MRL attuale nel rene e a più di 3 volte nel fegato. Da questi dati non è possibile stabilire un tempo di attesa affidabile.

È stato fornito uno studio conforme alla BPL condotto con Gentamicina 4% soluzione iniettabile [applicabile per Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli iniettabile 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veterans gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml e Purmicina 40 mg/ml (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven e Cenavisa)]. Lo studio soddisfa le norme attuali, anche se grasso e muscolo (diversi dal sito di iniezione) non sono stati analizzati. Alla luce dei dati generali disponibili sulla deplezione dei residui di gentamicina, è noto che grasso e muscolo (tranne il muscolo del sito di iniezione) non sono tessuti limitanti. Gli animali esaminati erano vitelli ruminanti di 6-7 mesi di età. Sono stati trattati gruppi di 4 animali alla dose di 4 mg/kg di peso corporeo ogni 12 ore per 3 giorni, macellati 80, 100, 130 e 170 giorni dopo l'ultima somministrazione. Rene, fegato e sito di iniezione (centro e zona circostante) sono stati analizzati con un metodo HPLC/MS-MS convalidato. L'analisi dei risultati per ogni tessuto conduce a un tempo di attesa massimo di 192 giorni, correlato alla deplezione dei residui nel fegato e calcolato con il metodo statistico.

È stato presentato un altro studio su vitelli relativo al prodotto Vetrigen (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Ceva Sante Animale), ma non conforme alla BPL. Lo studio riguarda animali non ruminanti di 50-60 kg approssimativi di peso. Sono stati trattati gruppi di 3 animali alla dose di 4 mg/kg di peso corporeo ogni 12 ore per 4,5 giorni (9 iniezioni), macellati 15 e 60 giorni dopo l'ultima somministrazione. Rene, fegato, grasso, muscolo e sito di iniezione, senza campioni di controllo circostanti, sono stati analizzati usando un metodo microbiologico per il quale non sono disponibili dati adeguati di convalida. All'ultimo punto di macellazione, ossia al giorno 60, i livelli di residui erano inferiori al MRL nel fegato e nel rene ma non possono essere tratte conclusioni solide per quanto riguarda grasso, muscolo e, in particolare, il sito di iniezione, in quanto il limite di sensibilità relativo era due volte il MRL. In generale, da questo studio non può essere derivato un tempo di attesa.

È stato fornito uno studio conforme alla BPL condotto con Genta-ject 10% (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Dopharma). Lo studio soddisfa le norme attuali anche se il metodo analitico era microbiologico e non sono stati prelevati campioni di controllo circostanti al sito di iniezione (d'altra parte, sono stati analizzati due siti di iniezione per animale, uno su ogni lato). Il saggio microbiologico è stato adeguatamente convalidato. Gli animali arruolati erano vitelli non ruminanti di circa 3 mesi, per cui era riportata un'alimentazione con mangimi solidi durante lo studio. Sono stati trattati gruppi di 4 animali alla dose di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 12 ore per 3 giorni,

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/WC500004428.pdf

macellati 76, 90, 104 e 126 giorni dopo l'ultima somministrazione. Sono stati analizzati rene, fegato, muscolo, grasso e sito di iniezione. Non è stato possibile applicare il metodo statistico in quanto, per tutti i tessuti edibili, non era disponibile un numero sufficiente di dati. Usando il metodo alternativo, applicato ai dati sul rene, e con un margine di sicurezza del 10%, è stato ottenuto un tempo di attesa di 139 giorni.

I prodotti Forticine Solution 1% e 4% (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Vetoquinol) sono stati esaminati in uno studio principale incentrato su rene, fegato e muscolo con la soluzione all'1% e in uno studio di conferma con la soluzione al 4%, dopo dimostrazione della bioequivalenza plasmatica al dosaggio dell'1%; è stato analizzato solo il sito di iniezione. In entrambi gli studi sono stati esaminati vitelli di 1,5 mesi al massimo, presumibilmente non ruminanti. Gli studi non erano conformi alla BPL o il loro stato non era noto.

Nello studio principale, la dose somministrata era di 4 mg/kg di peso corporeo una volta, seguita da tre iniezioni di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 12 ore. Il metodo analitico utilizzava la cromatografia liquida-liquida con rilevazione fluorometrica ma non erano disponibili dati che dimostrassero la validità del metodo; sono stati monitorati solo 3 dei 4 residui marcatori di gentamicina raccomandati. Sono stati esaminati solo due animali per tempo di macellazione (14 ore, 7 giorni, 14 giorni, 28 giorni). A causa di un LLOQ non chiaro e forse superiore ai MLR rispettivi non è possibile trarre conclusioni per quanto riguarda i residui in muscolo e fegato. Nel rene, all'ultimo punto temporale, ossia 28 giorni dopo l'ultima somministrazione, le concentrazioni di tutti i residui erano inferiori al valore di MRL attuale, anche se rimanevano relativamente prossime a quest'ultimo (680 e 700 µg/kg). In generale, da questo studio non può essere derivato un tempo di attesa.

Nello studio di conferma sul sito di iniezione, non sono stati prelevati campioni di controllo circostanti ma sono stati usati 3 siti di iniezione per animale, in 6 animali. La dose ricevuta era di 3 mg/kg di peso corporeo ogni 8 ore per 3 giorni. Il metodo analitico era un saggio batteriologico per il quale non erano disponibili dati di convalida adeguati, con un LLOQ di 100 µg/kg, ovvero due volte il MRL applicabile attuale (50 µg/kg per il muscolo). Per questo motivo non è possibile usare lo studio per dimostrare un tempo di attesa sicuro, malgrado il fatto che non siano stati rilevati residui al di sopra del limite di sensibilità di 100 µg/kg.

È stato condotto un ulteriore studio conforme alla BPL su bovini e suini con Gentamicin 40 mg/ml soluzione iniettabile (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Vetprom) usando un saggio immunoenzimatico come metodo analitico. Lo studio non è fornito sotto forma di relazione completa ma di riassunto. Non sono disponibili dati di convalida completi. La deplezione dei residui è stata seguita solo in rene e fegato; in particolare, non è stato analizzato il sito di iniezione. Sono stati esaminati solo due animali per tempo di macellazione. Lo studio è stato condotto su bovini ruminanti (350-380 kg). La dose somministrata era di 4 mg/kg di peso corporeo a intervalli di 12 ore il primo giorno e in seguito a intervalli di 24 ore, fino al giorno 5 incluso. Gruppi di bovini sono stati macellati 60, 70, 80 e 90 giorni dopo l'ultima somministrazione. I residui sia nel rene sia nel fegato sono inferiori al MRL al giorno 80. Alla luce dei difetti dello studio non è però possibile derivare un tempo di attesa attendibile.

Nelle relazioni di valutazione per il rinnovo effettuate dalla NCA belga, è stato individuato uno studio a supporto del tempo di attesa per Genta-kel 5% nei vitelli (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Kela). Non sono disponibili né la relazione completa dello studio né la relazione di convalida del metodo analitico. Lo stato BPL dello studio non è noto. Lo studio esamina vitelli non ruminanti di 8-11 settimane di età, che hanno ricevuto 3 mg/kg di peso corporeo di gentamicina due volte al giorno per 3 giorni consecutivi. Gli animali sono stati macellati 4, 11, 20 e 89 giorni dopo l'ultima somministrazione, a gruppi di 4 o 5. Per la deplezione dei residui sono stati analizzati rene, fegato, grasso, muscolo, sito di iniezione (senza campione di controllo circostante), usando un metodo

LC-MS/MS. All'ultimo punto temporale, ossia il giorno 89, nel fegato erano ancora rilevati residui superiori al MRL (2 campioni su 5). L'uso del metodo statistico per la valutazione dei dati sul fegato non è considerato appropriato in quanto non è soddisfatta l'ipotesi di omoschedasticità. Per gli altri tessuti, è stato possibile applicare il metodo alternativo. Tuttavia, alla luce della presenza di residui al di sopra del MRL nel fegato al giorno 89, e visto che non sono disponibili relazioni complete sullo studio né relazioni di convalida del metodo analitico, non è possibile derivare un tempo di attesa dallo studio.

Tempi di attesa per carne e visceri di bovini

Per i bovini in generale, tre studi permettono di derivare tempi di attesa di 103 giorni per Aagent 50 mg/ml (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Fatro), 192 giorni per Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml e Purmicina 40 mg/ml (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven e Cenavisa) e 139 giorni per Genta-ject 10% (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Dopharma).

Non è appropriato raggruppare i dati sui residui per calcolare un tempo di attesa globale per tutti i prodotti, in quanto negli studi sono state applicate diverse posologie.

Si ritiene che i tempi di attesa di 103, 192 e 139 giorni debbano essere applicati ai prodotti specifici sopra menzionati usati negli studi corrispondenti, in quanto la posologia raccomandata è identica a quella applicata nello studio pertinente o corrisponde a un dosaggio inferiore o equivalente in termini di esposizione totale.

Per i prodotti menzionati nel paragrafo precedente le cui dosi massime raccomandate superano quelle usate negli studi corrispondenti sui residui, il tempo di attesa nel caso peggiore, derivato direttamente dai dati sui residui, ossia 192 giorni, deve essere applicato nella misura in cui la dose totale secondo le raccomandazioni dell'RCP non superi la dose totale somministrata nello studio che ha condotto a tale tempo di attesa (ossia 24 mg di gentamicina per kg di peso corporeo).

Per i prodotti per cui lo studio di deplezione dei residui non copre la posologia raccomandata, o per i prodotti per cui non sono stati forniti dati, deve essere applicato il tempo di attesa nel caso peggiore, calcolato direttamente dai dati di deplezione dei residui, ossia 192 giorni. Ciò si riferisce a una posologia di 4 mg/kg di peso corporeo ogni 12 ore per 3 giorni e a un volume di iniezione di 20 ml per una concentrazione di 40 mg/ml. Si può considerare che questo tempo di attesa sia sufficiente a coprire le differenze di composizione dei prodotti che potrebbero avere un impatto sullo schema di deplezione dei residui. Un impatto di questo genere probabilmente resta limitato alla luce della composizione dei prodotti disponibili, visto il periodo molto lungo durante il quale avviene la deplezione e considerato che tutti i prodotti interessati da questo deferimento sono soluzioni acquose. Il tempo di attesa di 192 giorni non può essere applicato a prodotti la cui dose raccomandata superi la dose usata nello studio sui residui, ossia 24 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo.

Per i prodotti la cui dose totale supera quella per la quale sono disponibili dati affidabili sui residui (ossia per i prodotti somministrati a dosi totali superiori a 24 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo nei bovini), il CVMP ha accettato di estrapolare i tempi di attesa in base ai principi farmacocinetici. Questo non è un approccio standard e non vi si fa riferimento nel documento orientativo del CVMP. Tuttavia, nel contesto di questa procedura di deferimento, in cui i prodotti sono già autorizzati e sono disponibili dati limitati sulla deplezione dei residui, l'uso di questo approccio pragmatico è stato considerato accettabile per mantenere la disponibilità dei medicinali garantendo nel contempo la sicurezza del consumatore. Per permettere la derivazione dei tempi di attesa l'approccio farmacocinetico utilizza l'emivita terminale di deplezione osservata nei tessuti, il tempo di attesa stabilito in base ai dati e la dose da somministrare, in base alla seguente formula:

$$TA_{nuovo} = TA_{vecchio} + \{ \log_2(D_{nuova}/D_{vecchia}) \times T_{1/2}(fase\ finale) \} arrotondato$$

dove: TA_{nuovo} è il tempo di attesa per il prodotto per il quale deve essere derivato un tempo di attesa; $TA_{vecchio}$ è il tempo di attesa per il prodotto da cui è proposta l'estrapolazione; D_{nuova} è la dose del prodotto per cui deve essere derivato un tempo di attesa; $D_{vecchia}$ è la dose del prodotto da cui è proposta l'estrapolazione; $T_{1/2}(fase\ finale)$ è l'emivita terminale.

Questo calcolo è applicabile se la cinetica di deplezione è lineare e se, quando i residui vengono ridotti al di sotto dei MLR, la distribuzione nei tessuti è completa. L'emivita media calcolata è di 20,41 giorni. Il metodo porta a un tempo di attesa raccomandato estrapolato di 214 giorni in base alla dose totale massima raccomandata per la maggior parte dei prodotti interessati, ossia 50 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo. Solo un prodotto (Gentamicin Bremer Pharma, autorizzato in Lettonia, titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Bremer Pharma) raccomanda una dose totale superiore, pari a 80 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo. In quel caso, è raccomandato un periodo di attesa estrapolato di 228 giorni.

È opportuno sottolineare che il metodo di estrapolazione usato è un approccio pragmatico che ha lo scopo di preservare la disponibilità del prodotto garantendo nel contempo la sicurezza del consumatore. È risaputo che vi sono alcune incertezze nei dati per quanto riguarda l'emivita terminale e la linearità della dose della cinetica di deplezione, che sono entrambe condizioni che devono essere soddisfatte per un uso corretto dell'estrapolazione. L'intenzione è trattare i prodotti interessati da questa procedura la cui dose massima raccomandata è elevata e per i quali non può essere stabilito in modo convenzionale un tempo di attesa in base ai dati sui residui. Per i prodotti la cui dose massima raccomandata è inferiore a quella usata negli studi sui residui nel caso peggiore (24 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo), l'uso di questo approccio di estrapolazione non è considerato appropriato in quanto, se si utilizza il tempo di attesa calcolato più alto, si incorpora un margine di sicurezza globale per sopperire alla mancanza di dati specifici e adeguati.

Alcuni dei prodotti interessati possono essere usati in animali più vecchi di quelli usati negli studi, portando a volumi totali di iniezione maggiori, con conseguente velocità di deplezione inferiore a causa del minor rapporto superficie/volume del bolo nel sito di iniezione. I tempi di attesa non possono quindi essere estrapolati a volumi di iniezione maggiori di quelli applicati negli studi. Sembra però, da tutti i dati considerati nel loro insieme, che almeno per un volume di iniezione fino a 20 ml nei vitelli, il sito di iniezione non sia il tessuto limitante e, quindi, è possibile considerare che per il consumatore il rischio di volumi di iniezione maggiori resti basso.

Il tempo di attesa di 192 giorni è stato stabilito in animali ruminanti; il comitato ritiene però che sia applicabile anche ai vitelli non ruminanti. I prodotti interessati sono da somministrare per iniezione parenterale e quindi l'impatto della fisiologia digestiva è probabilmente limitato. Inoltre, il confronto degli studi su Aagent 50 mg/ml soluzione iniettabile (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Fatro) e Genta-ject 10% (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Dopharma) mostra che la deplezione dei residui non è più lenta negli animali molto giovani, poiché il tempo di attesa è inferiore (103 giorni) per i vitelli di meno di un mese di età che ricevono un sostituto del latte e un'integrazione solida, rispetto ai vitelli più vecchi che ricevono cibo solido. Questo è confermato in certa misura dalla rapida deplezione osservata con Forticine Solution 1% (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Vetoquinol) su giovani vitelli alimentati con un sostituto del latte. Inoltre, il periodo di deplezione dei residui è lungo per la gentamicina e copre nella maggior parte dei casi un periodo in cui gli animali stanno, almeno in parte, ruminando.

Deplezione dei residui nella carne e nei visceri di suini

In tutti gli studi forniti sulla deplezione dei residui, gentamicina è stata usata come soluzione iniettabile acquosa ed è stata somministrata per via intramuscolare.

È disponibile uno studio relativo al prodotto Aagent 50 mg/ml soluzione iniettabile (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Fatro). Questo studio sui suinetti è conforme alla BPL; il disegno è in accordo con le norme attuali. I suinetti utilizzati avevano meno di 1 mese di età. Sono stati trattati gruppi di 5 animali alla dose di 4 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno per 3 giorni, macellati 30, 40, 50 e 60 giorni dopo l'ultima somministrazione. Rene, fegato, pelle+grasso, muscolo e sito di iniezione (centro e zona circostante) sono stati analizzati con un metodo HPLC/MS-MS convalidato. L'analisi dei risultati per ogni tessuto conduce a un tempo di attesa massimo di 66 giorni, correlato alla deplezione dei residui in pelle+grasso e nel sito di iniezione e ottenuto usando il metodo di calcolo alternativo.

Il prodotto Aagent 50 mg/ml soluzione iniettabile è stato anche testato in uno studio di deplezione su suini adulti. Lo studio è conforme alla BPL ed è considerato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Fatro) come uno studio preliminare. Non sono stati analizzati campioni di controllo circostanti al sito di iniezione. Non sono stati analizzati campioni combinati di pelle+grasso, in quanto è stato prelevato solo il grasso. Il residuo misurato (gentamicina) non era il residuo marcatore e il LLOQ del metodo HPLC-MS/MS era uguale al MRL per muscolo e grasso. Non sono stati presentati dati di stabilità. Gruppi di 4 suini adulti che ricevevano una dose di 4 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno per 5 giorni sono stati macellati 7, 21, 35 e 49 giorni dopo l'ultima somministrazione e sono stati analizzati rene, fegato, grasso, muscolo e sito di iniezione. Al giorno 49, l'ultimo punto di campionamento, i livelli in rene e fegato erano superiori ai MRL in tutti i campioni con alcuni valori superiori a 2 volte il MRL nel rene e a 3 volte il MRL nel fegato. Inoltre, per il sito di iniezione, una concentrazione era ancora leggermente superiore al MRL al giorno 49. Da questi dati non è quindi possibile stabilire un tempo di attesa affidabile.

È disponibile un altro studio su suini relativo al prodotto Vetrigen (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Ceva Sante Animale). Lo studio non è conforme alla BPL. Lo studio riguarda animali di peso compreso tra 23 e 27 kg. Sono stati trattati gruppi di 3 animali alla dose di 4 mg/kg di peso corporeo ogni 12 ore per 4,5 giorni (9 iniezioni), macellati 15 e 60 giorni dopo l'ultima somministrazione. Rene, fegato, grasso, muscolo e sito di iniezione, senza campioni di controllo circostanti, sono stati analizzati usando un metodo microbiologico per il quale non sono disponibili dati adeguati di convalida. All'ultimo punto di macellazione, ossia al giorno 60, i livelli di residui erano inferiori al MRL nel fegato e nel rene ma non possono essere tratte conclusioni solide per quanto riguarda grasso, muscolo e, in particolare, il sito di iniezione, in quanto il limite di sensibilità relativo era due volte il MRL. Da questo studio non può essere derivato un tempo di attesa affidabile.

Uno studio condotto con Gentavall 5 mg/ml (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Mevet) non era chiaramente conforme alla BPL [lo studio usava una dose sorprendentemente bassa di 5 mg per animale, in suinetti neonati (3-5 giorni di età), somministrata una volta al giorno]. Altrimenti, è possibile ritenere che soddisfacesse le norme attuali, anche se il muscolo (diverso dal sito di iniezione) e il grasso non sono stati analizzati; questo può essere accettato in quanto tali tessuti sono riconosciuti come non limitanti per quanto riguarda la deplezione dei residui di gentamicina. È stato usato un metodo analitico HPLC-MS/MS convalidato. Gruppi di 4 animali sono stati macellati 40, 45 e 50 giorni dopo l'ultima somministrazione. Sono stati analizzati rene, fegato e sito di iniezione. A causa della dimensione degli animali non è stato possibile prelevare campioni di controllo circostanti al sito di iniezione. Come previsto, alla luce della dose somministrata, la deplezione appare rapida in tutti i tessuti e i livelli erano inferiori al MRL al primo punto temporale, ossia 40 giorni. Il tempo di attesa derivato da questi dati, basato sul metodo alternativo con un margine di sicurezza del 10%, e relativo a una dose singola di 5 mg/animale, è di 44 giorni per i suinetti.

È stato condotto uno studio conforme alla BPL su bovini e suini con Gentamicin 40 mg/ml soluzione iniettabile (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Vetprom) usando un saggio immunoenzimatico come metodo analitico. Lo studio non è fornito sotto forma di relazione completa

ma di riassunto. Non sono disponibili dati di convalida completi. La deplezione dei residui è stata seguita solo in rene e fegato; in particolare, non è stato analizzato il sito di iniezione. Sono stati esaminati solo due animali per tempo di macellazione. Lo studio è stato condotto su bovini ruminanti (350-380 kg) e suini di 35-40 kg. La dose somministrata era di 4 mg/kg di peso corporeo a intervalli di 12 ore il primo giorno e in seguito a intervalli di 24 ore, fino al giorno 5 incluso. Gruppi di suini sono stati macellati 14, 28, 35 e 40 giorni dopo l'ultima somministrazione. I residui sia nel rene sia nel fegato erano inferiori al MRL al giorno 28. Alla luce dei difetti dello studio non è però possibile derivare un tempo di attesa.

Nelle relazioni di valutazione per il rinnovo effettuate dalla NCA belga, sono stati individuati due studi, rispettivamente a supporto del tempo di attesa per Genta-kel 5% (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Kela) e per Gentaveto-5 nei vitelli (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: VMD). Non sono disponibili relazioni complete sullo studio con Genta-kel 5%, mentre è stata fornita una relazione completa dello studio con Gentaveto-5.

Lo studio su Genta-kel 5% (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Kela) in suinetti ha usato una dose di 3 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno; non è stato possibile determinare la durata del trattamento. Gruppi di 4-5 animali sono stati macellati 3, 10, 17, 27, 67 e 89 giorni dopo l'ultima somministrazione. Rene, fegato, grasso, muscolo e sito di iniezione (senza campioni circostanti) sono stati analizzati usando un metodo LC-MS/MS convalidato; i risultati per il grasso, invece, non sono disponibili. Non può essere tratto alcun tempo di attesa dallo studio poiché sono stati rilevati residui al di sopra del MRL in tutti i tessuti per i quali erano disponibili dati adeguati all'ultimo punto temporale, ossia 89 giorni dopo l'ultima somministrazione.

Lo studio su Gentaveto-5 (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: VMD) è stato condotto su suini di peso compreso tra 3,75 kg e 8 kg a dosi di 5 mg/kg di peso corporeo ogni 12 ore per 5 giorni. Gruppi di 5 animali ciascuno sono stati macellati 14, 42, 70 e 112 giorni dopo l'ultima somministrazione. Per la deplezione dei residui sono stati analizzati rene, fegato, pelle+grasso e siti di iniezione, usando un metodo LC-MS/MS convalidato. Non sono stati prelevati campioni di controllo circostanti al sito di iniezione ma sono stati analizzati 2 siti per animale e i siti sono stati ritenuti sufficientemente vicini l'uno all'altro. Il giorno 112 dopo l'ultima iniezione, ossia l'ultimo punto temporale, tutte le concentrazioni erano inferiori al MRL. Il tempo di attesa approvato di 146 giorni è stato derivato usando il metodo alternativo con un intervallo di sicurezza del 30% e può essere considerato sicuro per il consumatore.

Tempi di attesa per i suini

Per la specie di destinazione suini, sono stati identificati tre studi dai quali può essere tratto un tempo di attesa sufficientemente affidabile. Si tratta degli studi condotti con i prodotti Gentavall 5 mg/ml (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Mevet), Aagent 50 mg/ml soluzione iniettabile (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Fatro) e Gentaveto-5 (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: VMD). I tempi di attesa sono, rispettivamente, 44, 66 e 146 giorni. Non si riferiscono alla stessa posologia applicata.

Si deve osservare che il tempo di attesa di 44 giorni nei suini, basato sullo studio con Gentavall 5 mg/ml (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Mevet), corrisponde a condizioni d'uso molto particolari (una singola iniezione da 5 mg nei neonati).

Si conclude che i tempi di attesa di 44, 66 e 146 giorni debbano essere applicati ai prodotti sopra menzionati usati negli studi corrispondenti, in quanto la posologia raccomandata è identica a quella applicata nello studio pertinente o corrisponde a un dosaggio inferiore o equivalente in termini di esposizione totale.

Per i prodotti menzionati nel paragrafo precedente le cui dosi massime raccomandate superano quelle usate negli studi corrispondenti sui residui, il tempo di attesa nel caso peggiore derivato direttamente dai dati sui residui, ossia 146 giorni, deve essere applicato nella misura in cui la dose totale secondo le raccomandazioni dell'RCP non superi la dose totale somministrata nello studio che ha condotto a tale tempo di attesa (ossia 50 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo).

Il tempo di attesa di 146 giorni può essere applicato anche ad altri prodotti, nella misura in cui la dose totale secondo le raccomandazioni non superi la dose totale somministrata nello studio corrispondente (50 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo). Si osserva che la dose usata nello studio pertinente (50 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo) sembra coprire tutte le posologie attualmente raccomandate. Si può considerare che questo tempo di attesa nel caso peggiore copra sufficientemente gli effetti possibili derivanti da differenze nella composizione dei prodotti. Dalla composizione disponibile dei prodotti risulta infatti che essi hanno una composizione molto simile, inclusi conservanti e sistemi tampone, che è improbabile influenzino il tasso di assorbimento e che sono presenti in quantità relative molto basse. Inoltre, il periodo durante il quale avviene la deplezione è molto lungo e tutti i prodotti interessati da questo deferimento sono soluzioni acquose.

Nel caso dei suini, tutti i tempi di attesa determinati si riferiscono a un volume iniettato massimo di 1 ml, per una concentrazione di 50 mg/ml, e non possono essere direttamente estrapolati a volumi maggiori o a dosi maggiori per sito di iniezione. Quindi, il volume di iniezione deve essere limitato a un massimo di 1 ml per sito di iniezione o a 50 mg di gentamicina per sito di iniezione per i prodotti con dosaggio superiore a 50 mg di gentamicina per ml.

Dati sulla deplezione dei residui nel latte bovino

L'unico studio sulla deplezione dei residui nel latte bovino è stato condotto con Aagent 50 mg/ml soluzione iniettabile (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Fatro), anche se il prodotto non è autorizzato per l'uso nelle vacche in lattazione. Lo studio è considerato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio come uno studio pilota e riguarda solo 8 animali. Il residuo misurato (gentamicina) non corrispondeva al residuo marcatore stabilito e i dati disponibili non sono sufficienti a permettere la verifica della validità del metodo analitico HPLC-MS/MS. La dose somministrata era di 4 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno per 5 giorni. Le concentrazioni di residui nel latte erano determinate 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 e 96 ore dopo l'ultima somministrazione. Il basso numero di animali e di punti temporali non ha permesso di analizzare i risultati usando come metodi statistici TTSC (tempo alla concentrazione sicura) o SCLR (concentrazioni sicure basate sulla regressione lineare, che permettono misurazioni sotto il limite di quantificazione), come da documento orientativo del CVMP, per la determinazione dei tempi di attesa per il latte (EMEA/CVMP/473/98)³. Il metodo SCPM (concentrazioni sicure, in base ai dati per punto temporale, che permette dati al di sotto del limite di quantificazione) ha comportato un tempo di attesa calcolato di 72 ore, che corrisponde ai primi punti temporali in cui tutte le concentrazioni sono al di sotto del MRL, sebbene i residui fossero al di sotto del MRL per 7 animali su 8, 48 ore dopo l'ultima somministrazione. In generale, i dati di questo studio non sono stati ritenuti adeguati al fine di derivare un tempo di attesa per il latte.

Nello studio sui residui nel latte descritto nell'EPMAR del CVMP per gentamicina (EMA/CVMP/619817/2015)⁴, cinque vacche in lattazione sono state trattate con dosi intramuscolari ripetute di 4 mg di gentamicina/kg di peso corporeo/giorno per 3 giorni. I campioni di latte sono stati raccolti fino a 90 ore dopo l'ultima somministrazione. I residui di gentamicina nei tessuti edibili e nel latte sono stati determinati mediante un saggio microbiologico con un limite di quantificazione di 50

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

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

µg/kg (1/2 MRL). Non è stato possibile rilevare residui attivi di antimicrobico in alcun campione di latte raccolto, il che indica una deplezione globale molto rapida.

Utilizzando un approccio pragmatico allo scopo di preservare la disponibilità del prodotto nella vacche in lattazione garantendo nel contempo la sicurezza del consumatore, si ritiene appropriato applicare il tempo di attesa massimo per il latte attualmente autorizzato, ossia 7 giorni, a tutti i prodotti che hanno tra le specie di destinazione le vacche in lattazione. Questo tempo di attesa include un ampio margine di sicurezza per quanto riguarda i dati disponibili.

Considerazioni generali

In base alle informazioni messe a disposizione del CVMP risulta che vi sono diversi prodotti nelle cui informazioni sono fornite istruzioni non chiare relative al dosaggio. È responsabilità di ciascuna autorità nazionale competente applicare le raccomandazioni espresse in questo parere e basate sulla dose massima raccomandata secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato, nonché intraprendere azioni nel caso le raccomandazioni incluse nelle informazioni sul prodotto non possano essere interpretate correttamente.

Si ritiene improbabile che la via endovenosa porti a livelli di residui superiori rispetto alla via intramuscolare e quindi i tempi di attesa derivati in base alla somministrazione sottocutanea possono essere raccomandati anche per la somministrazione endovenosa. Tuttavia, la via sottocutanea non deve più essere raccomandata per bovini e suini in quanto la cinetica di deplezione dal sito di iniezione resta sconosciuta e potrebbe essere limitante.

La medesima argomentazione applicata per i tempi di attesa dei prodotti contenenti gentamicina come unico principio attivo può essere valida anche per gentamicina associata a trimetoprim e sulfadimetossina. Vista la persistenza particolarmente lunga di gentamicina nei tessuti, che non è riscontrata per le altre sostanze presenti nei prodotti di associazione, alla luce dei tempi di attesa generalmente approvati per i prodotti contenenti trimetoprim e solfonammidi, non vi è motivo di attendere alcun effetto a lungo termine dell'interazione sui residui.

Infine, è altamente probabile che un ciclo ripetuto di trattamento all'interno di un determinato periodo temporale conduca all'accumulo di residui di gentamicina in fegato, reni e potenzialmente in siti di iniezione degli animali trattati, quindi deve essere reso evidente nelle informazioni sul prodotto che qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa deve essere evitato.

3. Valutazione rischio/beneficio

Qualità, sicurezza per gli animali di destinazione, sicurezza per l'utilizzatore, rischio ambientale ed efficacia non sono stati valutati in questa procedura di deferimento.

I tempi di attesa per bovini (carne e latte) e suini devono essere modificati come raccomandato per garantire la sicurezza dei consumatori.

La via sottocutanea non deve più essere raccomandata per bovini e suini in quanto la cinetica di deplezione dal sito di iniezione resta sconosciuta e potrebbe essere limitante.

Alle informazioni sul prodotto deve essere aggiunta una frase di avvertenza che consigli di evitare qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Nel complesso, il rapporto rischi/benefici dei medicinali ai sensi di questa procedura è stato considerato favorevole, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto (vedere Allegato III).

Motivi per le modifiche a riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo

Considerato che

- sulla base dei dati sulla deplezione dei residui in bovini e suini, il CVMP ha ritenuto che i tempi di attesa per bovini (carne e latte) e i suini debbano essere modificati per garantire la sicurezza dei consumatori;
- in assenza di dati sulla deplezione dei residui in caso di somministrazione sottocutanea, il CVMP ha ritenuto che la via sottocutanea per bovini e suini debba essere rimossa dalle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo);
- è altamente probabile che un ciclo ripetuto di trattamento all'interno di un determinato periodo temporale conduca all'accumulo di residui di gentamicina in fegato, reni e potenzialmente in siti di iniezione degli animali trattati, il CVMP ha ritenuto che nelle informazioni sul prodotto debba essere aggiunta una frase di avvertenza che consigli di evitare qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa;
- il CVMP ha considerato che il rapporto rischi/benefici complessivo dei medicinali ai sensi di questa procedura sia favorevole, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto;

il CVMP ha raccomandato variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali veterinari contenenti gentamicina presentati sotto forma di soluzioni iniettabili da somministrare a bovini e suini (vedere Allegato I), al fine di modificare i riassunti delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e i fogli illustrativi in linea con le modifiche raccomandate nelle informazioni sul prodotto riportate nell'Allegato III.

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

A. Per Aagent 50 mg/ml incluso nell'Allegato I (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Fatro S.p.A.)

Quando la dose totale massima, raccomandata nelle informazioni sul prodotto, non supera 12 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo in bovini e suini, deve essere usata la dicitura seguente:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.9 Posologia e via di somministrazione

Eliminare, laddove applicabile, eventuali riferimenti all'uso sottocutaneo in vitelli e suinetti.

Nei suini non somministrare più di 1 ml per sito di iniezione.

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

4.11 Tempo(i) di attesa

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Vitelli:

uso intramuscolare o endovenoso: Carne e visceri: 103 giorni.

Suinetti:

Carne e visceri: 66 giorni.

Etichettatura:

7. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, eventuali riferimenti all'uso sottocutaneo in vitelli e suinetti.

8. TEMPO DI ATTESA

Vitelli:

i.m., e.v.: Carne e visceri: 103 giorni.

Suinetti:

Carne e visceri: 66 giorni.

Foglio illustrativo:

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, eventuali riferimenti all'uso sottocutaneo in vitelli e suinetti.

Nei suini non somministrare più di 1 ml per sito di iniezione.

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

10. TEMPO DI ATTESA

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Vitelli:

uso intramuscolare o endovenoso: Carne e visceri: 103 giorni.

Suinetti:

Carne e visceri: 66 giorni.

B. Per Genta-ject 10% incluso nell'Allegato I (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Dopharma Research B.V.)

Quando bovini e/o suini sono già stati approvati come specie di destinazione e nella misura in cui la dose massima totale, raccomandata nelle informazioni sul prodotto, non superi 12 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo nei bovini e 50 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo nei suini, deve essere usata la dicitura seguente relativa alla specie pertinenti:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.9 Posologia e via di somministrazione

Eliminare, laddove applicabile, eventuali riferimenti all'uso sottocutaneo in bovini e suini.

Nei suini non somministrare più di 50 mg di gentamicina per sito di iniezione.

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

4.11 Tempo(i) di attesa

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Bovini:

uso intramuscolare o endovenoso: Carne e visceri: 139 giorni.

Suini:

Carne e visceri: 146 giorni.

Etichettatura:

7. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, eventuali riferimenti all'uso sottocutaneo in bovini e suini.

8. TEMPO DI ATTESA

Bovini:

i.m., e.v.: Carne e visceri: 139 giorni.

Suini:

Carne e visceri: 146 giorni.

Foglio illustrativo:

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, eventuali riferimenti all'uso sottocutaneo in bovini e suini.

Nei suini non somministrare più di 50 mg di gentamicina per sito di iniezione.

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

10. TEMPO DI ATTESA

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Bovini:

uso intramuscolare o endovenoso: Carne e visceri: 139 giorni.

Suini:

Carne e visceri: 146 giorni.

C. Per Gentavall 5 mg/ml incluso nell'Allegato I (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Mevet S.A.U.)

Quando la dose totale massima, raccomandata nelle informazioni sul prodotto, non supera 5 mg di gentamicina base per animale nei suini, deve essere usata la dicitura seguente:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.11 Tempo(i) di attesa

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Suinetti:

Carne e visceri: 44 giorni.

Etichettatura:

8. TEMPO DI ATTESA

Suinetti:

Carne e visceri: 44 giorni.

Foglio illustrativo:

10. TEMPO DI ATTESA

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Suinetti:

Carne e visceri: 44 giorni.

D. Per Gentaveto-5 (50 mg/ml) incluso nell'Allegato I (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: V.M.D. n.v.)

Quando la dose totale massima, raccomandata nelle informazioni sul prodotto, non supera 50 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo nei suini, deve essere usata la dicitura seguente:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.9 Posologia e via di somministrazione

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

Nei suini non somministrare più di 1 ml per sito di iniezione.

4.11 Tempo(i) di attesa

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Suini:

Carne e visceri: 146 giorni.

Etichettatura:

7. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

8. TEMPO DI ATTESA

Suini:

Carne e visceri: 146 giorni.

Foglio illustrativo:

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

Nei suini non somministrare più di 1 ml per sito di iniezione.

10. TEMPO DI ATTESA

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Suini:

Carne e visceri: 146 giorni.

E. Per Gentamicin Bremer Pharma incluso nell'Allegato I (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Bremer Pharma GmbH)

Quando la dose totale massima, raccomandata nelle informazioni sul prodotto, non supera 80 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo nei bovini, deve essere usata la dicitura seguente:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.9 Posologia e via di somministrazione

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento all'uso sottocutaneo nei bovini.

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

4.11 Tempo(i) di attesa

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Bovini:

uso intramuscolare o endovenoso: Carne e visceri: 228 giorni.

Etichettatura:

7. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento all'uso sottocutaneo nei bovini.

8. TEMPO DI ATTESA

Bovini:

i.m., e.v.: Carne e visceri: 228 giorni.

Foglio illustrativo:

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento all'uso sottocutaneo nei bovini.

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

10. TEMPO DI ATTESA

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Bovini:

uso intramuscolare o endovenoso: Carne e visceri: 228 giorni.

F. Per tutti gli altri prodotti inclusi nell'Allegato I per i quali la dose totale raccomandata non supera 24 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo per i bovini e 50 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo per i suini

Quando bovini e/o suini sono già stati approvati come specie di destinazione e nella misura in cui la dose massima totale di gentamicina, raccomandata nelle informazioni sul prodotto, non superi 24 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo nei bovini e 50 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo nei suini, deve essere usata la dicitura seguente relativa alla specie pertinente:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.9 Posologia e via di somministrazione

Eliminare, laddove applicabile, eventuali riferimenti all'uso sottocutaneo in bovini e suini.

Per i prodotti con dosaggio fino a 50 mg di gentamicina per ml: Nei suini non somministrare più di 1 ml per sito di iniezione.

Per i prodotti con dosaggio oltre i 50 mg di gentamicina per ml: Nei suini non somministrare più di 50 mg di gentamicina per sito di iniezione.

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

4.11 Tempo(i) di attesa

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Bovini:

uso intramuscolare o endovenoso: Carne e visceri: 192 giorni.

Suini:

Carne e visceri: 146 giorni.

Etichettatura:

7. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, eventuali riferimenti all'uso sottocutaneo in bovini e suini.

8. TEMPO DI ATTESA

Bovini:

i.m., e.v.: Carne e visceri: 192 giorni.

Suini:

Carne e visceri: 146 giorni.

Foglio illustrativo:

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, eventuali riferimenti all'uso sottocutaneo in bovini e suini.

Per i prodotti con dosaggio fino a 50 mg di gentamicina per ml: Nei suini non somministrare più di 1 ml per sito di iniezione.

Per i prodotti con dosaggio oltre i 50 mg di gentamicina per ml: Nei suini non somministrare più di 50 mg di gentamicina per sito di iniezione.

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

10. TEMPO DI ATTESA

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Bovini:

uso intramuscolare o endovenoso: Carne e visceri: 192 giorni.

Suini:

Carne e visceri: 146 giorni.

G. Per i prodotti inclusi nell'Allegato I per i quali la dose totale raccomandata è compresa tra 24 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo e 50 mg di gentamicina base per kg di peso corporeo per i bovini

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.9 Posologia e via di somministrazione

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento all'uso sottocutaneo nei bovini.

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

4.11 Tempo(i) di attesa

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Bovini:

uso intramuscolare o endovenoso: Carne e visceri: 214 giorni.

Etichettatura:

7. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento all'uso sottocutaneo nei bovini.

8. TEMPO DI ATTESA

Bovini:

i.m., e.v.: Carne e visceri: 214 giorni.

Foglio illustrativo:

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento all'uso sottocutaneo nei bovini.

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

10. TEMPO DI ATTESA

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Bovini:

uso intramuscolare o endovenoso: Carne e visceri: 214 giorni.

H. Per i prodotti inclusi nell'Allegato I per i quali le vacche in lattazione sono già state approvate come specie di destinazione

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.9 Posologia e via di somministrazione

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento all'uso sottocutaneo nei bovini.

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

4.11 Tempo(i) di attesa

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Bovini:

uso intramuscolare o endovenoso:

Carne e visceri: *come raccomandato nelle sezioni pertinenti dell'Allegato III di cui sopra.*

Latte: 7 giorni.

Etichettatura:

7. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento all'uso sottocutaneo nei bovini.

8. TEMPO DI ATTESA

Bovini:

i.m., e.v.:

Carne e visceri: *come raccomandato nelle sezioni pertinenti dell'Allegato III di cui sopra.*

Latte: 7 giorni.

Foglio illustrativo:

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento all'uso sottocutaneo nei bovini.

Le iniezioni ripetute devono essere effettuate in siti di iniezione diversi.

10. TEMPO DI ATTESA

A causa dell'accumulo di gentamicina in fegato, reni e sito di iniezione, deve essere evitato qualsiasi ciclo ripetuto di trattamento durante il tempo di attesa.

Bovini:

uso intramuscolare o endovenoso:

Carne e visceri: *come raccomandato nelle sezioni pertinenti dell'Allegato III di cui sopra.*

Latte: 7 giorni.