

## **I priedas**

**Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir pareiškėjų ir (arba) registruotojų valstybėse narėse sąrašas**

<b>ES / EEE valstybė narė</b>	<b>Pareiškėjas ir (arba) registruotojas</b>	<b>Pavadinimas</b>	<b>INN</b>	<b>Stiprumas</b>	<b>Vaisto forma</b>	<b>Gyvūnų rūšis</b>	<b>Naudojimo būdas</b>
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, veršeliai, kiaulės, arkliai, kumeliukai, šunys, katės.	Švirkšti po oda, į raumenis, iš lėto į veną.
Belgija	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, arkliai, šunys, katės.	Švirkšti po oda, į raumenis, iš lėto į veną.
Belgija	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės	Švirkšti į raumenis.
Belgija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (veršeliai)	Švirkšti į raumenis.
Bulgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжектционен разтвор  GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, po oda, į veną.

Bulgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжектионен разтвор  GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicinas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, po oda, į veną.
Bulgarija	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100  GENTA-100	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, veršeliai, kiaulės.	Švirkšti į raumenis.
Bulgarija	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжектионен разтвор /  GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamicinas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai, kiaulės, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, po oda.
Kroatija	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicinas	80 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, nemaistiniai arkliai, kiaulės, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis (galvijai, kiaulės), į veną (arkliai), po oda (šunys, katės).
Kroatija	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicinas	80 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, arkliai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, po oda.

Kipras	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.	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai ir paršeliai iki vieno mėnesio.	Švirkšti į raumenis, po oda, iš lėto į veną.
Kipras	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamicinas	85.0 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, po oda, iš lėto į veną.
Čekija	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Vieno mėnesio veršeliai, kumeliukai ir paršeliai.	Švirkšti į raumenis, po oda, iš lėto į veną.
Čekija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicinas	81 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai, kiaulės, šunys.	Švirkšti į raumenis, į veną.
Estija	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, arkliai.	Švirkšti į raumenis.

Estija	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulēs.	Švirkšti į raumenis.
Estija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai, šunys.	Švirkšti į raumenis, į veną, po oda.
Estija	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai, šunys.	Švirkšti į raumenis, į veną.
Prancūzija	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicinas	40000 UI/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai, šunys, katēs.	Švirkšti į raumenis, į veną.
Prancūzija	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicinas	40000 UI/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai	Švirkšti į raumenis, į veną.
Prancūzija	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicinas	40000 UI/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai, šunys, katēs.	Švirkšti į raumenis, į veną.

Prancūzija	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicinas	50000 UI/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai, paršeliai.	Švirkšti į raumenis.
Vokietija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, arkliai, kurie nėra skirti skersti ir vartoti žmonių maistui, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, į veną, po oda.
Vokietija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, arkliai, kurie nėra skirti skersti ir vartoti žmonių maistui, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, į veną, po oda.
Vokietija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, arkliai, kurie nėra skirti skersti ir vartoti žmonių maistui, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, į veną, po oda.
Vokietija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, arkliai, kurie nėra skirti skersti ir vartoti žmonių maistui, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, į veną, po oda.

Vokietija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, arkliai, kurie nėra skirti skersti ir vartoti žmonių maistui, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, į veną, po oda.
Vokietija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicinas	85 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, arkliai, kurie nėra skirti skersti ir vartoti žmonių maistui, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, į veną, po oda.
Vokietija	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, į veną, po oda.
Vokietija	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, šunys, katės, paukščiai augintiniai.	Švirkšti į raumenis, į veną, po oda.
Graikija	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis.
Graikija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai, kiaulės, šunys.	Švirkšti į raumenis.

Vengrija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, šunys.	Galvijai, kiaulės: švirkšti į raumenis; šunys: švirkšti į raumenis arba po oda.
Airija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Švirkšti į raumenis.
Italija	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai, paršeliai (pirma gyvenimo mėnesį).	Švirkšti į raumenis, po oda, iš lėto į veną.
Italija	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai, paršeliai (pirma gyvenimo mėnesį).	Švirkšti į raumenis, po oda, iš lėto į veną.
Italija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai, paršeliai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, į veną, į pilvaplėvės ertmę.



Latvija	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiauļēs, arkļiai, ūunys, katēs.	ŖvirkŖti ŗ raumenis, ŗ venā, po oda.
Latvija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicinas	85 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiauļēs, arkļiai, ūunys, katēs.	ŖvirkŖti ŗ raumenis, ŗ venā, po oda.
Latvija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, arkļiai, ūunys, katēs.	ŖvirkŖti ŗ raumenis, ŗ venā, po oda.
Latvija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiauļēs, arkļiai, ūunys.	ŖvirkŖti ŗ raumenis, ŗ venā, po oda.
Latvija	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprimas gentamicino sulfatas sulfadimetoksi nas	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiauļēs, arkļiai, ūunys, katēs.	ŖvirkŖti ŗ raumenis.
Latvija	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ūunys, katēs.	ŖvirkŖti ŗ raumenis, po oda, iŖ lēto ŗ venā.

Latvija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, šunys.	Švirkšti į raumenis, po oda, iš lėto į veną.
Latvija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, arkliai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, po oda, iš lėto į veną.
Lietuva	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, arkliai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, į veną, po oda.
Lietuva	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, veršeliai, kiaulės, paršeliai, arkliai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, į veną, po oda.
Lietuva	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicinas	85 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, veršeliai, kiaulės, paršeliai, nujunkyti paršeliai, arkliai, kumeliukai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, į veną, po oda.
Lietuva	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, veršeliai, kiaulės.	Švirkšti į raumenis.

Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai iki 13 savaičių.	Švirkšti į raumenis.
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprimas gentamicinas sulfadimetoksi nas	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės.	Švirkšti į raumenis.
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicinas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, veršeliai, kiaulės, paršeliai.	Švirkšti į raumenis, iš lėto į veną.
Portugalija	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamicinas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, arkliai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, iš lėto į veną.
Portugalija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, po oda (tik šunims).

Portugalija	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	gentamicinas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (veršeliai), kiaulės (paršeliai), paukščiai (viščiukai, kalakutai), šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, iš lėto į veną.
Rumunija	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai, paršeliai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis.
Rumunija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės.	Švirkšti į veną, į raumenis, po oda.
Rumunija	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, iš lėto į veną, po oda.

Slovakija	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai ir paršeliai pirma gyvenimo mėnesį, arkliai, kurie nėra skirti skersti ir vartoti žmonių maistui.	Švirškšti į raumenis, po oda, iš lėto į veną.
Slovėnija	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	gentamicinas	80 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, šunys, katės.	Švirškšti į raumenis.
Ispanija	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicinas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (veršeliai iki 250 kg), nemaistiniai arkliai.	Švirškšti į raumenis, iš lėto į veną.
Ispanija	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamicinas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (veršeliai iki 250 kg), nemaistiniai arkliai, šunys, katės.	Švirškšti į raumenis, iš lėto į veną.
Ispanija	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicinas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (veršeliai iki 250 kg), nemaistiniai arkliai, šunys, katės.	Švirškšti į raumenis, iš lėto į veną.

Ispanija	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicinas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (veršeliai iki 250 kg), nemaistiniai arkliai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, iš lėto į veną.
Ispanija	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicinas	80 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (veršeliai iki 250 kg), nemaistiniai arkliai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, iš lėto į veną.
Ispanija	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicinas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (veršeliai iki 250 kg), nemaistiniai arkliai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, iš lėto į veną.
Ispanija	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamicinas	60 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (veršeliai iki 250 kg), nemaistiniai arkliai, šunys.	Švirkšti į raumenis, iš lėto į veną.

Ispanija	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicinas	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (veršeliai iki 250 kg), kiaulės (žindukliai paršeliai), arkliai, kurie nėra skirti žmonių maistui, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis, iš lėto į veną.
Ispanija	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai (iki 13 savaičių)	Švirkšti į raumenis.
Ispanija	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai (iki 13 savaičių)	Švirkšti į raumenis.
Ispanija	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamicinas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Paršeliai, šunys, katės.	Švirkšti į raumenis.
Ispanija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicinas	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai (iki 250 kg)	Švirkšti į raumenis, iš lėto į veną.
Nyderlandai	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicinas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai iki 13 savaičių	Švirkšti į raumenis.





## **II priedas**

### **Mokslinės išvados ir pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą**

# **Galvijams ir kiaulėms naudojamų injekcinių tirpalų formos veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra gentamicino (žr. I priedą), mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

## **1. Įžanga**

Gentamicinas yra aminoglikozidų grupės antibiotikas, skirtas gydyti įvairias bakterines infekcijas. Paprastai jis naudojamas kaip sulfato druska. Veterinarijoje gentamicinas daugiausia naudojamas kaip injekcinis tirpalas galvijams, kiaulėms, arkliams, katėms ir šunims.

Belgijos federalinei vaistų ir sveikatos produktų agentūrai gavus paraišką išduoti registracijos pažymėjimą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalį, t. y. paraišką dėl generinio vaisto, nustatyta, kad nebuvo nustatyti Vokietijoje [registruoto referencinio vaisto liekanų kiekiai galvijų ir kiaulių skerdienoje ir subproduktuose jiems taikytinai išlaukai pagrįsti. Belgija, remdamasi gentamicino Veterinarinių vaistų komiteto (CVMP) Europos viešo didžiausios leidžiamosios liekanų koncentracijos (DLLK) vertinimo protokole (EPMAR) (EMEA/MRL/803/01)<sup>1</sup> pateiktais duomenimis, negalėjo patvirtinti, kad galvijams taikoma 95 parų išlauka ir kiaulėms taikoma 60 parų išlauka yra saugios. Be to, Belgijos turimi duomenys apie panašius vaistus aiškiai patvirtina, kad po vertinimui pateiktos išlaukos liekanų koncentracija gali viršyti didžiausią leidžiamąją liekanų koncentraciją (DLLK). Todėl Belgija nusprendė, kad nustatyta referencinio vaisto Genta 100 mg/ml (registruotojas – „CP-Pharma“) išlauka neužtikrina vartotojų saugumo naudojant tiek šį vaistą, tiek generinį jo atitikmenį Emdogent 100 (pareiškėjas – „Emdoka“).

Belgija taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad skirtingose Europos Sąjungos šalyse patvirtinta skirtinga naudojant injekcinių tirpalų formos vaistus, kurių sudėtyje yra gentamicino, galvijams ir kiaulėms taikytina išlauka, pvz., galvijų skerdienai ir subproduktams nustatyta 28–210 parų išlauka, galvijų pienui – 2–7 parų išlauka, o kai kurių vaistų informaciniuose dokumentuose nurodyta, kad jų negalima naudoti karvėms, kurių pienas skirtas vartoti žmonėms, o kiaulių skerdienai ir subproduktams nustatyta 28–150 parų išlauka.

Todėl 2016 m. sausio 8 d. Belgija pradėjo Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnyje numatytą procedūrą dėl galvijams ir kiaulėms naudojamų injekcinių tirpalų formos veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra gentamicino. Veterinarinių vaistų komiteto (CVMP) buvo paprašyta peržiūrėti visus turimus liekanų mažėjimo duomenis ir rekomenduoti galvijams (skerdienai ir pienui) ir kiaulėms taikytiną išlauką.

## **2. Turimų duomenų aptarimas**

### **Liekanų mažėjimas galvijų skerdienoje ir subproduktuose**

Atliekant visus pateiktus liekanų mažėjimo tyrimus, gentamicinas buvo naudojamas kaip injekcinis vandeninis tirpalas ir buvo švirkščiamas į raumenis.

Dėl Aagent 50 mg/ml injekcinio tirpalo (registruotojas – „Fatro“) buvo pateiktas geros laboratorinės praktikos (GLP) standartus atitinkantis tyrimas su veršeliais. Tyrimo modelis atitinka šiuo metu galiojančius standartus. Tyrimo metu buvo tiriami jaunesni nei 1 mėnesio veršeliai. Į grupes po 5 suskirstytiems gyvūnams kartą per parą 3 dienas buvo švirkščiami po 4 mg vaisto/kg kūno svorio (KS); gyvūnai buvo paskersti 30-ą, 40-ą, 50-ą, 60-ą, 70-ą, 80-ą ir 90-ą dieną po paskutinės vaisto dozės suleidimo. Inkstai, kepenys, riebalai, raumenys ir injekcijos vietos audiniai (centriniai ir aplinkiniai) buvo analizuojami naudojant patvirtintą HPLC/MS-MS metodą. Išanalizavus kiekvieno

<sup>1</sup> CVMP EPMAR for gentamicin (EMEA/MRL/803/01) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500014350.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014350.pdf)

audinio tyrimo rezultatus, nustatoma ilgiausia 103 parų išlauka, kuri susijusi su liekanų mažėjimu kepenyse ir apskaičiuota taikant CVMP rekomendaciniame pranešime dėl išlaukos suderinimo metodo (EMA/CVMP/036/95)<sup>2</sup> nustatytą statistinį metodą.

Agent 50 mg/ml injekcinio tirpalo liekanų mažėjimo tyrimai buvo atlikti ir su suaugusiais galvijais. Šis tyrimas atitinka GLP standartus; registruotojas („Fatro“) vertina šį tyrimą kaip preliminarų. Mėginių iš kontrolinių audinių aplink injekcijos vietą nepaimta. Nustatyta (gentamicino) liekanų koncentracija neatitiko nustatytos žymens liekanų koncentracijos, o apatinė kiekio nustatymo riba (angl. *lower limit of quantification*, LLOQ) pagal HPLC-MS/MS metodą buvo lygi DLLK raumenyse ir riebaluose. Stabilumo duomenų nepateikta. Tyrimo metu buvo tiriami į grupes po 4 suskirstyti gyvūnai, kuriems kartą per parą 5 dienas buvo švirkščijama po 4 mg vaisto/kg KS; gyvūnai buvo paskersti 21-ą, 35-ą, 49-ą ir 70-ą dieną po paskutinės dozės suleidimo. Buvo analizuojami inkstai, kepenys, riebalai, raumenys ir injekcijos vietos audiniai. 70-ą dieną, t. y. paskutinę mėginių ėmimo dieną, gentamicino koncentracija vis dar buvo didesnė už DLLK visuose kepenų ir inkstų mėginiuose; kai kurios vertės daugiau kaip du kartus viršijo šiuo metu nustatytą DLLK inkstuose ir daugiau kaip tris kartus – DLLK kepenyse. Remiantis šiais duomenimis, negalima nustatyti jokios patikimos išlaukos.

Pateiktas GLP standartus atitinkantis tyrimas, kuris buvo atliktas naudojant vaistą Gentamicina 4% solucion inyectable (taikytina Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml ir Purmicina 40 mg/ml (registruotojai – „Laboratorios Calier“, „Laboratorios Maymo“, „Super's Diana“, „Mevet“, „Laboratorios e Industrias Iven“ ir „Cenavisa“). Tyrimas atitinka šiuo metu galiojančius standartus, nors riebalai ir raumenys (išskyrus injekcijos vietos audinius) nebuvo analizuojami. Tačiau, atsižvelgiant į visus turimus duomenis apie gentamicino liekanų mažėjimą, žinoma, kad riebalai ir raumenys (išskyrus injekcijos vietos raumenis) nėra tie audiniai, iš kurių vaisto liekanos pasišalina lėčiausiai. Į tyrimą buvo įtraukti 6–7 mėnesių atrajojantys veršeliai. Į grupes po 4 suskirstytiems gyvūnams kas 12 valandų 3 dienas buvo švirkščijama po 4 mg vaisto/kg KS; gyvūnai buvo paskersti 80-ą, 100-ą, 130-ą ir 170-ą dieną po paskutinės vaisto dozės suleidimo. Inkstai, kepenys ir injekcijos vietos audiniai (centriniai ir aplinkiniai) buvo analizuojami naudojant patvirtintą HPLC/MS-MS metodą. Išanalizavus kiekvieno audinio tyrimo rezultatus, nustatoma ilgiausia 192 parų išlauka, kuri susijusi su liekanų mažėjimu kepenyse ir apskaičiuota taikant statistinį metodą.

Dar vienas tyrimas su veršeliais buvo pateiktas dėl vaisto Vetrigen (registruotojas – „Ceva Sante Animale“), bet jis neatitinka GLP standartų. Šis tyrimas susijęs su maždaug 50–60 kg sveriančiais neatrajojančiais gyvūnais. Į grupes tik po 3 suskirstytiems gyvūnams kas 12 valandų 4,5 dienos buvo švirkščijama po 4 mg vaisto/kg KS (atliktos 9 injekcijos); gyvūnai buvo paskersti 15-ą ir 60-ą dieną po paskutinės vaisto dozės suleidimo. Inkstai, kepenys, riebalai ir injekcijos vietos audiniai (kontrolinių aplinkinių audinių mėginių nepaimta) buvo analizuojami taikant mikrobiologinio tyrimo metodą, kurio patikimumą patvirtinančių tinkamų duomenų nepateikta. Paskutiniu skerdimo momentu, t. y. 60-ą dieną, liekanų koncentracija kepenyse ir inkstuose buvo mažesnė už DLLK, bet tvirtų išvadų dėl riebalų, raumenų ir ypač injekcijos vietos audinių negalima padaryti, nes susijusi jautrumo riba buvo dvigubai didesnė už DLLK. Apskritai, remiantis šio tyrimo duomenimis nustatyti išlaukos negalima.

Pateiktas GLP standartus atitinkantis tyrimas, kurio metu buvo naudojamas vaistas Genta-ject 10% (registruotojas – „Dopharma“). Šis tyrimas atitinka dabartinius standartus, nors buvo naudojamas mikrobiologinės analizės metodas ir nebuvo paimta mėginių iš kontrolinių audinių aplink injekcijos vietą (kita vertus buvo ištirti kiekvieno gyvūno audiniai iš dviejų injekcijos vietų abiejose pusėse). Mikrobiologinės analizės metodas buvo atitinkamai patvirtintas. Į tyrimą buvo įtraukti maždaug 3 mėn. neatrajojantys veršeliai, kurie, ataskaitos duomenimis, tyrimo laikotarpiu buvo šeriami kietu pašaru. Į grupes po 4 suskirstytiems gyvūnams kas 12 valandų 3 dienas buvo švirkščijama po 2 mg vaisto/kg

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

KS; gyvūnai buvo paskersti 76-ą, 90-ą, 104-ą ir 126-ą dieną po paskutinės vaisto dozės suleidimo. Buvo analizuojami inkstai, kepenys, riebalai ir injekcijos vietos audiniai. Statistinio metodo nebuvo galima taikyti, nes tiriant visus valgomus audinius, turimų duomenų taškų skaičius buvo nepakankamas. Naudojant kitą metodą (jį taikant inkstų analizės duomenims ir numačius 10 proc. atsarginį laikotarpį), nustatoma 139 parų išlauka.

Vaistai Fortine Solution 1% ir Fortine Solution 4% (registruotojas – „Vetoquinol“) buvo tiriami atliekant vieną pagrindinį tyrimą, kurio metu daugiausia dėmesio buvo skirta kepenims, inkstams ir raumenims ir buvo naudojamas 1 proc. tirpalas, ir vieną patvirtinamąjį tyrimą, kurio metu buvo naudojamas 4 proc. tirpalas, (įrodžius, kad plazmoje jis biologiškai ekvivalentiškas 1 proc. stiprumo tirpalui) ir buvo analizuojami tik injekcijos vietos audiniai. Į abu tyrimus buvo įtraukti ne vyresni kaip 1,5 mėn. veršeliai, kurie, tikėtina, buvo dar neatrajojantys. Tyrimai arba neatitiko GLP standartų arba jų statusas nežinomas.

Atliekant pagrindinį tyrimą, gyvūnams vieną kartą buvo sušvirkšta 4 mg/kg KS dozė, vėliau kas 12 valandų atliktos trys 2 mg/kg KS injekcijos. Naudotas analizės metodas – skysčių chromatografija su fluorimetrine detekcija, bet duomenų, kurie patvirtintų šio metodo patikimumą, nepateikta; buvo stebimi tik 3 iš 4 rekomenduotų gentamicino žymens liekanų komponentų. Kiekvienu skerdimo momentu buvo paskersta tik po du gyvūnus (praėjus 14 valandų, 7 paroms, 14 parų ir 28 paroms). Dėl apatinės kiekio nustatymo ribos (LLOQ), kuri nėra aiški ir galbūt didesnė už atitinkamas DLLK vertes, negalima padaryti išvadų dėl liekanų raumenyse ir kepenyse. Paskutiniu laiko momentu, t. y. praėjus 28 dienoms po paskutinės vaisto dozės suleidimo, visos liekanų koncentracijos inkstuose vertės buvo mažesnės už šiuo metu patvirtintą DLLK vertę, nors jos išliko santykinai artimos DLLK (600 ir 700 µg/kg). Apskritai, remiantis šio tyrimo duomenimis nustatyti išlaukos negalima.

Atliekant patvirtinamąjį injekcijos vietos audinių tyrimą, kontrolinių aplinkinių audinių mėginių nepaimta, bet buvo tiriami kiekvieno gyvūno (tirti 6 gyvūnai) audiniai iš 3 injekcijos vietų. Kas 8 valandas 3 dienas gyvūnams buvo švirkščiamas po 3 mg vaisto kilogramui KS. Taikytas bakteriologinės analizės metodas, kurio patikimumą patvirtinančių duomenų nepateikta, o apatinė kiekio nustatymo riba (LLOQ) buvo 100 µg/kg, t. y. dvigubai didesnė už šiuo metu taikytiną DLLK (50 µg/kg raumenyse). Dėl šios priežasties nustatyti saugios išlaukos remiantis šio tyrimo duomenimis negalima, nepaisant to, kad liekanų, kurių koncentracija būtų didesnė už 100 µg/kg jautrumo riba, nenustatyta.

Dar vienas GLP standartus atitinkantis tyrimas, susijęs tiek su galvijais, tiek su kiaulėmis, buvo atliktas naudojant Gentamicin 40 mg/ml injekcinį tirpalą (registruotojas – „Vetprom“), taikant imunofermenitinį analizės metodą (angl. *enzyme-linked immunoassay*, ELISA). Pateikta ne išsami tyrimo ataskaita, o jo santrauka. Išsamių patvirtinimo duomenų nepateikta. Liekanų mažėjimas buvo stebimas tik inkstuose ir kepenyse, o būtent injekcijos vietos audiniai nebuvo analizuojami. Per kiekvieną skerdimą paskersta tik po du gyvūnus. Tyrimas buvo atliekamas su atrajojančiais galvijais (350–380 kg). Pirmą dieną kas 12 valandų, vėliau iki 5-os dienos imtinai – kas 24 valandas, gyvūnams buvo švirkščiamas po 4 mg vaisto kilogramui KS. Į grupes susiskirstyti galvijai paskersti 60-ą, 70-ą, 80-ą ir 90-ą dieną po paskutinės vaisto dozės suleidimo. 80-ą dieną liekanų koncentracija tiek inkstuose, tiek kepenyse sumažėja iki mažesnės nei DLLK ribos. Vis dėlto, atsižvelgiant į tyrimo trūkumus, remiantis šio tyrimo duomenimis nustatyti patikimos išlaukos negalima.

Atnaujinamuose saugumo protokoluose, kuriuos vertino Belgijos nacionalinė kompetentinga institucija, nustatytas tyrimas, kurio duomenimis galima pagrįsti Genta-kel 5% (registruotojas – „Kela“) gydytiems veršeliams nustatytą išlauką. Išsamios tyrimo ataskaitos ir analizės metodo patikimumo patvirtinimo ataskaitos nepateikta. Ar tyrimas atitinka GLP standartus, nežinoma. Tyrimo metu tirti neatrajojantys 8–11 savaičių veršeliai, kuriems du kartus per parą 3 dienas iš eilės buvo leidžiama po 3 mg gentamicino kilogramui KS. Į grupes po 4 ar 5 susiskirstyti gyvūnai paskersti 4-ą, 11-ą, 20-ą ir 89-ą dieną po paskutinės dozės suleidimo. Taikant LC-MS/MS metodą, liekanų mažėjimas buvo tiriamas

inkstuose, kepenyse, riebaluose, raumenyse ir injekcijos vietos audiniuose (kontrolinių aplinkinių audinių mėginių nepaimta). Paskutiniu laiko momentu, t. y. 89-ą dieną, liekanų koncentracija kepenyse vis dar buvo didesnė už DLLK (dviejuose iš 5 mėginių). Laikomasi nuomonės, kad negalima naudoti statistinio metodo kepenų duomenims vertinti, kadangi tai neatitinka homoskedastiškumo prielaidos. Tiriant kitus audinius, būtų galima naudoti kitą metodą. Tačiau, atsižvelgiant į tai, kad 89-ą dieną liekanų koncentracija kepenyse buvo didesnė už DLLK ir nepateikta analizės metodo patikimumą patvirtinančios ataskaitos, remiantis šio tyrimo duomenimis nustatyti išlaukos negalima.

### **Galvijų skerdienai ir subproduktams taikytina išlauka**

Apskritai, kalbant apie paskirties gyvūnų rūši galvijus, remiantis trijų tyrimų duomenimis, galima nustatyti tokius išlaukos laikotarpius: 103 paros – naudojant Aagent 50 mg/ml (registruotojas – „Fatro“), 192 paros – naudojant Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml ir Purmicina 40 mg/ml (registruotojai – „Laboratorios Calier“, „Laboratorios Maymo“, „Super's Diana“, „Mevet“, „Laboratorios e Industrias Iven“ ir „Cenavisa“) ir 139 paros – naudojant Genta-ject 10% (registruotojas – „Dopharma“).

Siekiant apskaičiuoti bendrą visų vaistų atveju taikytiną išlauką, negalima sujungti visų liekanų duomenų, nes atliekant šiuos tyrimus, buvo taikomi skirtingi dozavimo režimai.

Laikomasi nuomonės, kad 103, 192 ir 139 parų išlauka turėtų būti taikoma pirmiau minėtiems konkrečioms atitinkamuose tyrimuose naudotiems vaistams tik tais atvejais, kai rekomenduojamas dozavimo režimas visiškai atitinka atitinkamame tyrime taikytą režimą arba, vertinant pagal bendrą ekspoziciją, naudojama mažesnė arba lygiavertė dozė.

Kalbant apie tuos ankstesnėje pastraipoje minėtus vaistus, kurių didžiausios rekomenduojamos dozės yra didesnės už naudotas atitinkamuose liekanų tyrimuose, blogiausio atvejo išlauka, apskaičiuota tiesiogiai pagal liekanų duomenis, t. y. 192 paros, turėtų būti taikoma tuo atveju, jei veterinarinio vaisto aprašo rekomendacijose nurodyta bendra dozė nėra didesnė už bendrą dozę, naudotą atliekant tyrimą, pagal kurio duomenis ta išlauka apskaičiuota (t. y. 24 mg gentamicino bazės kilogramui KS).

Kalbant apie vaistus, kurių rekomenduojamas dozavimo režimas nebuvo tiriamas atliekant pateiktą liekanų mažėjimo tyrimą, arba vaistus, su kuriais susijusių duomenų nepateikta, turėtų būti taikoma blogiausio atvejo išlauka, apskaičiuota tiesiogiai pagal liekanų mažėjimo duomenis, t. y. 192 paros. Tai susiję su tokiu dozavimo režimu, kai kas 12 valandų 3 dienas gyvūnams švirkščiamas po 4 mg vaisto kilogramui KS ir suleidžiama 20 ml 40 mg/ml koncentracijos tirpalo. Galima laikyti, kad ši išlauka pakankama, kad būtų atsižvelgta į vaisto sudėties skirtumus, kurie gali turėti poveikį liekanų mažėjimo ypatumams. Atsižvelgiant į turimą informaciją apie vaistų sudėtį, toks poveikis turėtų būti labai nedidelis, turint omeny labai ilgą laikotarpį, per kurį liekanos pašalinamos iš audinių, ir atsižvelgiant į tai, kad visi su šia kreipimosi procedūra susiję vaistai yra vandeniniai tirpalai. 192 parų išlaukos negalima taikyti vaistams, kurių bendra rekomenduojama dozė yra didesnė už liekanų tyrime naudotą dozę, t. y. 24 mg gentamicino bazės kilogramui KS.

Dėl vaistų, kurių rekomenduojama bendra dozė yra didesnė už tų vaistų, kurių atveju surinkti patikimi liekanų duomenys (t. y. vaistų, kurie naudojami didesnėmis nei 24 mg gentamicino bazės kilogramui galvijų KS bendromis dozėmis), CVMP sutarė ekstrapoliuoti išlaukos laikotarpius vadovaujantis farmakokinetikos principais. Tai nėra standartinis metodas ir jis nepaminėtas CVMP rekomendacijose. Tačiau, šios kreipimosi procedūros aplinkybėmis – kadangi vaistai jau įregistruoti ir nėra daug su liekanų mažėjimu susijusių duomenų, nuspręsta, kad šis pragmatiškas metodas yra priimtinas būdas išsaugoti vaistų prieinamumą, kartu užtikrinant vartotojų saugumą. Vadovaujantis šiuo farmakokinetika grindžiamu metodu, išlauka apskaičiuojama naudojant nustatytą galutinę liekanų pusėjimo trukmę audiniuose, pagal duomenis nustatytą išlauką ir dozę, kurią numatoma naudoti, taikant šią formulę :

$$I_{nauja} = I_{sena} + \{ \log_2(D_{nauja}/D_{sena}) \times T_{1/2}(\text{galutinis etapas}) \}^{suapvalinta}$$

*Kurioje:  $I_{nauja}$  – išlauka, taikytina naudojant vaistą, kurio išlauką numatoma apskaičiuoti;  $I_{sena}$  – išlauka, taikoma naudojant vaistą, kurio duomenis siūloma ekstrapoliuoti;  $D_{nauja}$  – vaisto, kurio išlauką numatoma apskaičiuoti, dozė;  $D_{sena}$  – vaisto, kurio duomenis siūloma ekstrapoliuoti, dozė;  $T_{1/2}(\text{galutinis etapas})$  – galutinė pusėjimo trukmė.*

Šis skaičiavimo metodas taikytinas tuo atveju, jei liekanų mažėjimo kinetika yra tiesinė ir jei liekanų koncentracijai sumažėjus iki mažesnės nei DLLK ribos, pasiskirstymas audiniuose jau yra pasibaigęs. Apskaičiuota pusėjimo trukmė – 20,41 paros. Taikant šį metodą, rekomenduojama ekstrapoliuota išlauka – 214 parų, remiantis didžiausia rekomenduojama bendra daugumos susijusių vaistų doze, t. y. 50 mg gentamicino bazės kilogramui KS. Tik vieno vaisto (Latvijoje įregistruotas Gentamicin Bremer Pharma, registruotojas – Bremer Pharma) rekomenduojama bendra dozė yra didesnė, t. y. 80 mg gentamicino bazės kilogramui KS. Tokiu atveju rekomenduojama ekstrapoliuota 228 parų išlauka.

Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad naudojamas ekstrapoliacijos metodas yra pragmatiškas būdas išsaugoti vaistų prieinamumą, kartu užtikrinant vartotojų saugumą. Pripažįstama, kad yra neaiškumų dėl duomenų, susijusių su galutine pusėjimo trukme ir dozės tiesiškumu veikiant liekanų mažėjimo kinetikos principams; tai yra sąlygos, kurios abi turi būti įvykdytos siekiant teisingai ekstrapoliuoti duomenis. Tikslas yra apskaičiuoti tų su šia procedūra susijusių vaistų išlauką, kurių didžiausia rekomenduojama dozė yra didelė ir kuriems taikytinos išlaukos negalima nustatyti įprastu būdu, remiantis likučių duomenimis. Laikoma, kad vaistams, kurių didžiausia rekomenduojama dozė yra mažesnė už naudojamą blogiausio atvejo liekanų tyrimuose (24 mg gentamicino bazės kilogramui KS), taikyti šio ekstrapoliacijos metodo negalima, nes taikant ilgiausią apskaičiuotą išlauką, numatomas bendras atsarginis laikotarpis, kuriuo atsižvelgiama į trūkstamus konkrečius ir tinkamus duomenis.

Kai kurie iš susijusių vaistų gali būti naudojami gyvūnams, kurie yra vyresni, nei buvo įtraukti į tyrimus, todėl jiems gali būti sušvirkšti didesni vaisto kiekiai, o dėl mažesnio paviršiaus ir boliuso kiekio santykio injekcijos vietoje tai gali lemti mažiausią liekanų mažėjimo greitį. Todėl išlaukos negalima ekstrapoliuoti, jei gyvūnui suleidžiamas vaisto kiekis yra didesnis, nei naudotas atliekant tyrimus. Vis dėlto, visus duomenis sudėjus kartu, atrodo, kad bent jau tais atvejais, kai veršeliams suleidžiama iki 20 ml injekcinio tirpalo, injekcijos vietos audiniai nėra tie audiniai, iš kurių vaisto liekanos pasišalina lėčiausiai, todėl galima laikyti, kad su didesniu sušvirkščiamo injekcinio tirpalo kiekiu siejama rizika vartotojams išliktų nedidelė.

192 parų išlauka buvo nustatyta atrajojantiems gyvūnams, tačiau komitetas laikosi nuomonės, kad ją galima taikyti ir neatrajojantiems veršeliams. Iš tiesų susiję vaistai naudojami parenteriniu būdu, todėl virškinimo trakto fiziologijos poveikis veikiausiai yra labai nedidelis. Be to, palyginus tyrimus, kurių metu buvo naudojamas Aagent 50 mg/ml injekcinis tirpalas (registruotojas – „Fatro“) ir Genta-ject 10% (registruotojas – „Dopharma“), nustatyta, kad vaisto liekanų koncentracija labai jaunų gyvūnų audiniuose mažėja ne lėčiau, nei vyresnių gyvūnų, kadangi, palyginti su kietu pašaru šeriamais vyresniais veršeliais, jaunesniems nei vieno mėnesio veršeliams, kurie šeriami pieno pakaitalu ir kietais papildais, nustatyta trumpesnė išlauka (103 paros). Šį faktą iš dalies patvirtina greitas vaisto liekanų mažėjimas, nustatytas tiriant Forticine Solution 1% (registruotojas – „Vetoquinol“); šis tyrimas taip pat buvo atliekamas su pieno pakaitalu šeriamais jaunais veršeliais. Be to, gentamicino liekanų pasišalinimo iš audinių laikotarpis yra ilgas ir dauguma atveju apims laikotarpį, kai gyvūnai jau bent iš dalies atrajos.

### **Liekanų mažėjimas kiaulių skerdienoje ir subproduktuose**

Atliekant visus pateiktus liekanų mažėjimo tyrimus, gentamicinas buvo naudojamas kaip injekcinis vandeninis tirpalas ir buvo švirkščiamas į raumenis.

Atliktas tyrimas, susijęs su vaistu Aagent 50 mg/ml injekciniu tirpalu (registruotojas – „Fatro“). Tas tyrimas su paršeliais atitinka GLP standartus; tyrimo modelis atitinka šiuo metu galiojančius standartus. Tyrimo metu buvo tiriami jaunesni nei 1 mėnesio paršeliai. Į grupes po 5 suskirstytiems gyvūnams kartą per parą 3 dienas buvo švirkščiami po 4 mg vaisto/kg KS; gyvūnai buvo paskersti 30-ą, 40-ą, 50-ą ir 60-ą dieną po paskutinės vaisto dozės suleidimo. Inkstai, kepenys, oda su riebalais, raumenys ir injekcijos vietos audiniai (centriniai ir aplinkiniai) buvo analizuojami naudojant patvirtintą HPLC/MS-MS metodą. Išanalizavus kiekvieno audinio tyrimo rezultatus, nustatoma ilgiausia 66 parų išlauka, kuri susijusi su liekanų mažėjimu odoje su riebalais ir injekcijos vietos audiniuose ir apskaičiuota taikant kitą skaičiavimo metodą.

Aagent 50 mg/ml injekcinio tirpalo liekanų mažėjimo tyrimai buvo atlikti ir su suaugusiomis kiaulėmis. Šis tyrimas atitinka GLP standartus; registruotojas („Fatro“) vertina šį tyrimą kaip preliminarų. Mėginių iš kontrolinių audinių aplink injekcijos vietą neanalizuota. Mėginių iš kontrolinių aplinkinių injekcijos vietos audinių neanalizuota. Nustatyta gentamicino liekanų koncentracija neatitiko žymens liekanų koncentracijos, o apatinė kiekio nustatymo riba (LLOQ) pagal HPLC-MS/MS metodą buvo lygi DLLK raumenyse ir riebaluose. Stabilumo duomenų nepateikta. Į grupes po 4 suskirstytoms suaugusioms kiaulėms kartą per parą 5 dienas buvo švirkščiami po 4 mg vaisto kilogramui KS; gyvūnai paskersti 7-ą, 21-ą, 35-ą ir 49-ą dieną po paskutinės vaisto dozės suleidimo, ir buvo analizuojami jų inkstai, kepenys, riebalai, raumenys ir injekcijos vietos audiniai. 49-ą dieną, t. y. paskutinę mėginių ėmimo dieną, liekanų koncentracija visuose inkstų ir kepenų mėginiuose buvo didesnė už DLLK; kai kurios vertės daugiau kaip du kartus viršijo DLLK inkstuose ir daugiau kaip tris kartus – DLLK kepenyse. Be to, 49-ą dieną liekanų koncentracija viename injekcijos vietos audinių mėginyje vis dar buvo šiek tiek didesnė už DLLK. Todėl remiantis šiais duomenimis, negalima nustatyti jokios patikimos išlaukos.

Yra atliktas kitas tyrimas su kiaulėmis, susijęs su vaistu Vetrigen (registruotojas – „Ceva Sante Animale“). Šis tyrimas neatitinka GLP standartų. Tyrimas susijęs su 23–27 kg sveriančiais gyvūnais. Į grupes tik po 3 suskirstytiems gyvūnams kas 12 valandų 4,5 dienos buvo švirkščiami po 4 mg vaisto/kg KS (atliktos 9 injekcijos); gyvūnai buvo paskersti 15-ą ir 60-ą dieną po paskutinės vaisto dozės suleidimo. Inkstai, kepenys, riebalai ir injekcijos vietos audiniai (kontrolinių aplinkinių audinių mėginių nepaimta) buvo analizuojami taikant mikrobiologinio tyrimo metodą, kurio patikimumą patvirtinančių tinkamų duomenų nepateikta. Per paskutinį skerdimą, t. y. 60-ą dieną, liekanų koncentracija kepenyse ir inkstuose buvo mažesnė už DLLK, bet tvirtų išvadų dėl riebalų, raumenų ir ypač injekcijos vietos audinių negalima padaryti, nes susijusi jautrumo riba buvo dvigubai didesnė už DLLK. Remiantis šio tyrimo duomenimis nustatyti patikimos išlaukos negalima.

Su Gentavall 5 mg/ml (registruotojas – „Mevet“) atliktas tyrimas nevysiškai atitiko GLP standartus (tyrimo metu buvo naudojama stebėtina maža dozė – 5 mg gyvūnui, tirti naujagimiai paršeliai (3–5 parų), vaisto sušvirkšta vieną kartą). Pagal kitus kriterijus galima laikyti, kad šis tyrimas atitinka šiuo metu galiojančius standartus, nors jo metu nebuvo analizuojami nei raumenys (išskyrus injekcijos vietoje), nei riebalai; tai galima laikyti priimtiniu tyrimo aspektu, nes pripažįstama, kad tai nėra tie audiniai, iš kurių gentamicino liekanos pasišalina lėčiausiai. Buvo naudojamas patvirtintas HPLC-MS/MS analizės metodas. Į grupes po 4 suskirstyti gyvūnai paskersti 40-ą, 45-ą ir 50-ą dieną po paskutinės vaisto dozės suleidimo. Buvo analizuojami inkstai, kepenys ir injekcijos vietos audiniai. Dėl gyvūnų dydžio nebuvo galimybės paimti mėginių iš kontrolinių audinių aplink injekcijos vietą. Kaip ir tikėtasi atsižvelgiant į naudotą vaisto dozę, liekanų sparčiai mažėjo visuose audiniuose ir jų koncentracija buvo mažesnė nei DLLK jau pirmu laiko momentu, t. y. 40-ą dieną. Remiantis šiais duomenimis nustatyta paršeliams taikytina išlauka (skaičiavimas pagrįstas alternatyviu metodu su 10 proc. saugumo laikotarpiu ir susijęs su viena 5 mg vienam gyvūnui doze) yra 44 paros.

GLP standartus atitinkantis tyrimas, susijęs tiek su galvijais, tiek su kiaulėmis, buvo atliktas naudojant Gentamicin 40 mg/ml injekcinį tirpalą (registruotojas – „Vetprom“), taikant imunofermenčinę analizės metodą. Pateikta ne išsami tyrimo ataskaita, o jo santrauka. Išsamių patvirtinimo duomenų

nepateikta. Liekanų mažėjimas buvo stebimas tik inkstuose ir kepenyse, o būtent injekcijos vietos audiniai nebuvo analizuojami. Per kiekvieną skerdimą paskersta tik po du gyvūnus. Tyrimas buvo atliekamas su atrajojančiais galvijais (350–380 kg) ir 35–40 kg kiaulėmis. Pirmą dieną kas 12 valandų, vėliau iki 5-os dienos imtinai – kas 24 valandas, gyvūnams buvo švirkščiamą po 4 mg vaisto kilogramui KS. Į grupes suskirstytos kiaulės paskerstos 14-ą, 28-ą, 35-ą ir 40-ą dieną po paskutinės vaisto dozės suleidimo. 28-ą dieną liekanų koncentracija tiek inkstuose, tiek kepenyse sumažėja iki mažesnės nei DLLK ribos. Vis dėlto, atsižvelgiant į tyrimo trūkumus, remiantis šio tyrimo duomenimis nustatyti patikimos išlaukos nebuvo galima.

Atnaujinamuose saugumo protokoluose, kuriuos vertino Belgijos nacionalinė kompetentinga institucija, nustatyti du tyrimai, kurių duomenimis galima pagrįsti atitinkamai Genta-kel 5% (registruotojas – „Kela“) ir Gentaveto-5 (registruotojas – VMD) gydytiems veršeliams nustatytą išlauką. Išsami Genta-kel 5% tyrimo ataskaita nepateikta, o išsami Gentaveto-5 tyrimo ataskaita buvo pateikta.

Atliekant Genta-kel 5% (registruotojas – Kela) tyrimą su paršeliais, du kartus per parą gyvūnams buvo švirkščiamą po 3 mg vaisto kilogramui KS; gydymo trukmės nepavyko nustatyti. Į grupes po 4 ar 5 suskirstyti gyvūnai paskersti 3-ią, 10-ą, 27-ą, 67-ą ir 89-ą dieną po paskutinės vaisto dozės suleidimo. Inkstai, kepenys, riebalai, raumenys ir injekcijos vietos audiniai (aplinkinių audinių mėginių nepaimta) buvo analizuojami naudojant patvirtintą LC-MS/MS metodą; tačiau riebalų tyrimo rezultatų nepateikta. Remiantis šiuo tyrimu jokios išlaukos negalima nustatyti, nes visuose audiniuose, kurių tinkami paskutinio laiko momento, t. y. 89-os dienos po paskutinės vaisto dozės suleidimo, duomenys buvo pateikti, liekanų koncentracija buvo didesnė už DLLK.

Gentaveto-5 tyrimas (registruotojas – VMD) buvo atliekamas su 3,75–8 kg kiaulėmis, kurioms kas 12 valandų 5 dienas buvo švirkščiamą po 5 mg vaisto kilogramui KS. Į grupes po 5 susiskirstyti gyvūnai paskersti 14-ą, 42-ą, 70-ą ir 112-ą dieną po paskutinės vaisto dozės suleidimo. Inkstai, kepenys, oda su riebalais ir injekcijos vietos audiniai buvo analizuojami naudojant patvirtintą HPLC/MS-MS metodą. Mėginių iš kontrolinių audinių aplink injekcijos vietą nepaimta, bet buvo analizuojami kiekvieno gyvūno audiniai iš dviejų pakankamai arti viena kitos esančių vietų. 112-ą dieną po paskutinės injekcijos, t. y. paskutiniu laiko momentu, visos koncentracijos vertės buvo mažesnė už DLLK. Patvirtinta 146 parų išlauka buvo apskaičiuota taikant alternatyvų metodą su 30 proc. saugumo laikotarpiu ir ją galima laikyti saugia vartotojams.

### **Kiaulėms taikytina išlauka**

Kalbant apie paskirties gyvūnų rūšį kiaules, nustatyti trys tyrimai, pagal kurių duomenis buvo galima nustatyti pakankamai patikimą išlauką. Tai tyrimai, kurie buvo atlikti su vaistais Gentavall 5 mg/ml (registruotojas – „Mevet“), Aagent 50 mg/ml injekciniu tirpalu (registruotojas – „Fatro“) ir Gentaveto-5 (registruotojas – VMD). Nustatyta išlauka yra atitinkamai 44, 66 ir 146 paros. Šie laikotarpiai nesusiję su taikytu tuo pačiu vaisto dozavimu.

Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad remiantis Gentavall 5 mg/ml (registruotojas – „Mevet“) tyrimo duomenimis paršeliams nustatyta 44 parų išlauka susijusi su labai ypatingomis naudojimo sąlygomis (naujagimiams paršeliams atlikta viena 5 mg injekcija).

Daroma išvada, kad 44, 66 ir 146 parų išlauka turėtų būti taikoma pirmiau minėtiems atitinkamuose tyrimuose naudotiems vaistams tik tais atvejais, kai rekomenduojamas dozavimo režimas visiškai atitinka atitinkamame tyrime taikytą režimą arba, vertinant pagal bendrą ekspoziciją, naudojama mažesnė arba lygiavertė dozė.

Kalbant apie tuos ankstesnėje pastraipoje minėtus vaistus, kurių didžiausios rekomenduojamos dozės yra didesnės už naudotas liekanų tyrimuose, blogiausio atvejo išlauka, apskaičiuota tiesiogiai pagal liekanų duomenis, t. y. 146 paros, turėtų būti taikoma tuo atveju, jei veterinarinio vaisto aprašo



rekomendacijose nurodyta bendra dozė nėra didesnė už bendrą dozę, naudotą atliekant tyrimą, pagal kurio duomenis ta išlauka apskaičiuota (t. y. 50 mg gentamicino bazės kilogramui KS).

146 parų išlauką galima taikyti ir kitiems vaistais, jeigu rekomenduojama bendra dozė nėra didesnė už bendrą dozę, naudotą atitinkamame tyrime (50 mg gentamicino bazės kilogramui KS). Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad atitinkamame tyrime naudota dozė (50 mg gentamicino bazės kilogramui KS) apima visus šiuo metu rekomenduojamus dozavimo režimus. Galima laikyti, kad ši blogiausio atvejo išlauka pakankamai apima poveikį, kurį gali turėti tam tikri vaistų sudėties skirtumai. Iš tiesų, iš turimos informacijos apie vaistų sudėtį matyti, kad šių vaistų sudėtis yra labai panaši ir, be kita ko, juose naudojami tie patys konservantai ir buferinės sistemos, kurios neturėtų turėti įtakos vaisto absorbcijos greičiui ir kurių kiekis vaistuose yra palyginti labai nedidelis. Be to, laikotarpis, per kurį liekanos pašalinamos iš audinių, yra labai ilgas, ir visi su šia kreipimosi procedūra susiję vaistai yra vandeniniai tirpalai.

Kiaulių atveju visi nustatyti išlaukos laikotarpiai susiję su švirkščiamu didžiausiu 1 ml 50 mg/ml koncentracijos injekcinio tirpalo kiekiu ir jų negalima ekstrapoliuoti, kai į vieną injekcijos vietą švirkščiamas didesnis kiekis ar didesnės vaisto dozės. Todėl į vieną injekcijos vietą galima sušvirkšti ne daugiau kaip 1 ml injekcinio tirpalo arba ne daugiau kaip 50 mg gentamicino, kai vaisto stiprumas yra didesnis nei 50 mg/ml.

### **Vaisto liekanų karvių piene mažėjimo duomenys**

Vienintelis duomenų apie vaisto liekanų karvių piene mažėjimą šaltinis – Aagent 50 mg/ml injekcinio tirpalo (registruotojas – „Fatro“) tyrimas, nors pagal įregistruotas indikacijas šio vaisto negalima naudoti laktuojančioms karvėms. Registruotojas vertina šį tyrimą kaip bandomąjį tyrimą ir į jį įtraukti tik 8 gyvūnai. Nustatyta (gentamicino) liekanų koncentracija neatitiko nustatytos žymens liekanų koncentracijos, o turimų duomenų nepakanka HPLC-MS/MS analizės metodo patikimumui patvirtinti. Gyvūnams kartą per parą 5 dienas buvo švirkščiami po 4 mg vaisto kilogramui KS. Liekanų koncentracija piene buvo tiriama praėjus 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 ir 96 valandoms po paskutinės vaisto dozės suleidimo. Dėl nedidelio tirtų gyvūnų ir duomenų taškų skaičiaus nebuvo galimybės atlikti rezultatų analizės taikant laiko iki saugios koncentracijos susidarymo (LISK, angl. *time to safe concentration*, TTSC) arba tiesine regresija pagrįstos saugios koncentracijos (TRSK, ji suteikia galimybę nustatyti koncentraciją, kai ji yra mažesnė už kiekio nustatymo ribą, angl. *safe concentrations, based on linear regression*, SCLR) statistinius metodus, kaip nurodyta CVMP rekomendaciniame pranešime dėl pienui taikytinos išlaukos nustatymo (EMA/CVMP/473/98)<sup>3</sup>. Taikant saugios koncentracijos melžimo momentu (SKMM, angl. *safe concentration per milking*, SCPM) metodą (saugi koncentracija apskaičiuojama pagal duomenis konkrečiu laiko momentu; tai suteikia galimybę apskaičiuoti duomenis, kai nesiekama kiekio nustatymo ribos), apskaičiuota išlauka buvo 72 valandos; tai atitinka pirmų laiko momentų duomenis, kai visos koncentracijos vertės buvo mažesnės už DLLK, nors praėjus 48 valandoms po paskutinės dozės suleidimo, liekanų koncentracija buvo mažesnė už DLLK 7 iš 8 karvių piene. Apskritai, nuspręsta, kad šio tyrimo duomenys netinkami pienui taikytinai išlaukai apskaičiuoti.

Atliekant CVMP gentamicino EPMAR(EMA/CVMP/619817/2015) aprašytą liekanų piene tyrimą<sup>4</sup>, 3 dienas penkioms laktuojančioms karvėms į raumenis pakartotinai buvo švirkščiami po 4 mg gentamicino kilogramui KS per parą. Pieno mėginiai buvo renkami iki 90 valandų po paskutinės vaisto dozės suleidimo. Gentamicino liekanų valgomuosiuose audiniuose ir piene koncentracija buvo nustatyta atliekant mikrobiologinę analizę, esant 50 µg/kg (1/2 DLLK) kiekio nustatymo ribai. Nė viename

<sup>3</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004496.pdf)

<sup>4</sup> CVMP EPMAR for gentamicin (EMA/CVMP/619817/2015) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2016/03/WC500203742.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2016/03/WC500203742.pdf)

paimtame pieno mėginyje nenustatyta veikliųjų antimikrobinių medžiagų liekanų, o tai patvirtina, kad liekanos iš pieno pašalinamos labai greitai.

Vadovaujantis pragmatišku požiūriu, kuriuo siekiama išsaugoti galimybę naudoti vaistą laktuojančioms karvėms, kartu užtikrinant vartotojų saugumą, manoma, kad visiems vaistams, kurių registracijos pažymėjimuose laktuojančios karvės nurodytos kaip paskirties gyvūnų rūšis, galima taikyti šiuo metu patvirtintą ilgiausią pienui nustatytą 7 parų išlauką. Atsižvelgiant į turimus duomenis, ši išlauka apima ilgą atsarginį laikotarpį.

### **Bendrosios aplinkybės, į kurias reikėtų atsižvelgti**

Atsižvelgiant į CVMP pateiktą informaciją, atrodo, kad yra keli vaistai, kurių informaciniuose dokumentuose pateikti neaiškūs nurodymai dėl vaisto dozavimo. Kiekviena nacionalinė kompetentinga institucija atsakinga už tai, kad būtų taikomos šioje nuomonėje išdėstytos patvirtintame veterinarinio vaisto apraše nurodyta rekomenduojama didžiausia doze pagrįstos rekomendacijos ir būtų imtasi veiksmų, jeigu preparato informaciniuose dokumentuose pateiktos rekomendacijos nepakankamai aiškios.

Laikomasi nuomonės, jog mažai tikėtina, kad vaistą naudojant į veną, liekanų koncentracija bus didesnė, nei vaistą švirkščiant į raumenis, todėl remiantis vaisto naudojimo po oda duomenimis apskaičiuotus išlaukos laikotarpius taip pat galima rekomenduoti taikyti tais atvejais, kai vaistas naudojamas į veną. Vis dėlto informaciniuose dokumentuose turėtų nebelikti rekomendacijos šį vaistą naudoti galvijams ir kiaulėms po oda, nes injekcijos vietoje susikaupusių liekanų mažėjimo kinetika vis dar neištirta ir gali būti, kad taip naudojant vaistą, jo liekanos lėčiausiai pasišalina iš audinio.

Loginiu pagrindu, kuriuo vadovaujama apskaičiuojant išlauką, taikytiną vaistams, kurių vienintelė veiklioji medžiaga yra gentamicinas, taip pat galima vadovautis apskaičiuojant išlauką, taikytiną gentamicino deriniui su trimetoprimu ir sulfadimetoksinu. Iš tiesų, atsižvelgiant į tai, kad gentamicinas itin ilgai išlieka audiniuose (tai nebūdinga kitoms sudėtinių vaistų medžiagoms), taip pat į vaistams, kurių sudėtyje yra trimetoprimo ir sulfonamidų, taikytiną išlauką, nėra jokio pagrindo tikėtis ilgalaikio medžiagų sąveikos poveikio vaisto liekanoms.

Galiausiai, per tam tikrą laikotarpį pakartojus dar vieną gydymo kursą, yra didelė tikimybė, kad gydytų gyvūnų kepenyse, inkstuose ir galbūt injekcijos vietos audiniuose susikaups gentamicino liekanų, todėl preparato informaciniuose dokumentuose turėtų būti aiškiai nurodyta, kad išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

## **3. Naudos ir rizikos įvertinimas**

Šios kreipimosi procedūros metu vaisto kokybė, saugumas paskirties gyvūnams, saugumas naudotojui, aplinkai keliama rizika ir veiksmingumas nebuvo vertinami.

Galvijams (skerdienai ir pienui) ir kiaulėms taikytiną išlauką reikėtų iš dalies pakeisti kaip rekomenduojama, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą.

Informaciniuose dokumentuose turėtų nebelikti rekomendacijos šį vaistą naudoti galvijams ir kiaulėms po oda, nes injekcijos vietoje susikaupusių liekanų mažėjimo kinetika vis dar neištirta ir gali būti, kad taip naudojant vaistą, jo liekanos lėčiausiai pasišalina iš audinio.

Preparato informacinius dokumentus reikėtų papildyti įspėjimu, kad išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

Nuspręsta, kad bendras į šią procedūrą įtrauktų vaistų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, tačiau turi būti padaryti rekomenduojami preparato informacinių dokumentų pakeitimai (žr. III priedą).

## **Pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą, ženklimą ir informacinį lapelį**

Kadangi

- remdamasis liekanų mažėjimo galvijų ir kiaulių audiniuose duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad galvijams (skerdienai ir pienui) ir kiaulėms taikytiną išlauką reikėtų iš dalies pakeisti, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą;
- nesant duomenų apie liekanų mažėjimą, kai vaistas naudojamas po oda, CVMP laikėsi nuomonės, kad galimybę naudoti vaistą galvijams ir kiaulėms po oda reikėtų išbraukti iš preparato informacinių dokumentų;
- per tam tikrą laikotarpį pakartojus dar vieną gydymo kursą, didelė tikimybė, kad gydytų gyvūnų kepenyse, inkstuose ir galbūt injekcijos vietos audiniuose susikaups gentamicino liekanų, todėl CVMP laikėsi nuomonės, kad preparato informacinius dokumentus reikia papildyti įspėjimu, kad išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad bendras į šią procedūrą įtrauktų vaistų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai;

CVMP rekomendavo keisti galvijams ir kiaulėms naudojamų injekcinių tirpalų formos veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra gentamicino (žr. I priedą), registracijos pažymėjimus, kad, atsižvelgiant į III priede išdėstytus rekomenduojamus informacinių dokumentų pakeitimus, iš dalies būtų pakeisti veterinarinio vaisto aprašai, ženklinimas ir informaciniai lapeliai.

### **III priedas**

**Atitinkamų veterinarinio vaisto aprašo, ženklavimo ir informacinio lapelio skyrių pakeitimai**

## **A. I priede nurodytas Aagent 50 mg/ml (registruotojas – „Fatro S.p.A.”)**

Jeigu didžiausia bendra dozė, kaip rekomenduojama preparato informaciniuose dokumentuose, neviršija 12 mg gentamicino bazės kilogramui galvijų ir kiaulių kūno svorio, turėtų būti vartojama toliau pateikiama formulė.

### **Veterinarinio vaisto aprašas**

#### **4.9 Dozės ir naudojimo būdas**

Kai taikytina, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą veršeliams ir paršeliams po oda.

Kiaulėms negalima švirškšti daugiau kaip 1 ml vienoje injekcijos vietoje.

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

#### **4.11 Išlauka**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

##### Veršeliai

Naudojant į raumenis arba į veną: skerdiena ir subproduktai – 103 paros.

##### Paršeliai

Skerdiena ir subproduktai – 66 paros.

### **Ženklinimas**

<b>7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS</b>
--

Kai taikytina, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą veršeliams ir paršeliams po oda.

<b>8. IŠLAUKA</b>
-------------------

##### Veršeliai

Naudojant į raumenis, į veną: skerdiena ir subproduktai – 103 paros.

##### Paršeliai

Skerdiena ir subproduktai – 66 paros.

### **Informacinis lapelis**

#### **8. DOZAVIMAS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI**

Kai taikytina, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą veršeliams ir paršeliams po oda.

Kiaulėms negalima švirškšti daugiau kaip 1 ml vienoje injekcijos vietoje.

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

#### **10. IŠLAUKA**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

Veršeliai

Naudojant į raumenis arba į veną: skerdiena ir subproduktai – 103 paros.

Paršeliai

Skerdiena ir subproduktai – 66 paros.

## **B. I priede nurodytas Genta-ject 10% (registruotojas – „Dopharma Research B.V.”)**

Jeigu galvijai ir (arba) kiaulės jau patvirtintos kaip paskirties gyvūnų rūšys ir jeigu didžiausia bendra dozė, kaip rekomenduojama preparato informaciniuose dokumentuose, neviršija 12 mg gentamicino bazės kilogramui galvijų KS ir 50 mg kilogramui kiaulių KS, turėtų būti vartojama toliau pateikiama su atitinkamomis gyvūnų rūšimis susijusi formuluotė.

### **Veterinarinio vaisto aprašas**

#### **4.9 Dozės ir naudojimo būdas**

Kai taikytina, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams ir kiaulėms po oda.

Kiaulėms negalima švirkšti daugiau kaip 50 mg gentamicino vienoje injekcijos vietoje.

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

#### **4.11 Išlauka**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

##### Galvijai

Naudojant į raumenis arba į veną: skerdiena ir subproduktai – 139 paros.

##### Kiaulės

Skerdiena ir subproduktai – 146 paros.

### **Ženklinimas**

#### **7. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Kai taikytina, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams ir kiaulėms po oda.

#### **8. IŠLAUKA**

##### Galvijai

Naudojant į raumenis, į veną: skerdiena ir subproduktai – 139 paros.

##### Kiaulės

Skerdiena ir subproduktai – 146 paros.

### **Informacinis lapelis**

#### **8. DOZAVIMAS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI**

Kai taikytina, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams ir kiaulėms po oda.

Kiaulėms negalima švirkšti daugiau kaip 50 mg gentamicino vienoje injekcijos vietoje.

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

#### **10. IŠLAUKA**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

### Galvijai

Naudojant į raumenis arba į veną: skerdiena ir subproduktai – 139 paros.

### Kiaulės

Skerdiena ir subproduktai – 146 paros.



## **C. I priede nurodytas Gentavall 5 mg/ml (registruotojas – „Mevet S.A.U.”)**

Jeigu didžiausia bendra dozė, kaip rekomenduojama preparato informaciniuose dokumentuose, neviršija 5 mg gentamicino bazės gyvūnui (naudojant kiaulėms), turėtų būti vartojama toliau pateikiama formuluotė.

### **Veterinarinio vaisto aprašas**

#### **4.11 Išlauka**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

Paršeliai

Skerdiena ir subproduktai – 44 paros.

### **Ženklinimas**

<b>8. IŠLAUKA</b>
-------------------

Paršeliai

Skerdiena ir subproduktai – 44 paros.

### **Informacinis lapelis**

#### **10. IŠLAUKA**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

Paršeliai

Skerdiena ir subproduktai – 44 paros.

## **D. I priede nurodytas Gentaveto-5 (50 mg/ml) (registruotojas – „V.M.D. n.v.“)**

Jeigu didžiausia bendra dozė, kaip rekomenduojama preparato informaciniuose dokumentuose, neviršija 50 mg gentamicino bazės kilogramui kiaulių KS, turėtų būti vartojama toliau pateikiama formuluotė.

### **Veterinarinio vaisto aprašas**

#### **4.9 Dozės ir naudojimo būdas**

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

Kiaulėms negalima švirkšti daugiau kaip 1 ml vienoje injekcijos vietoje.

#### **4.11 Išlauka**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

Kiaulės

Skerdiena ir subproduktai – 146 paros.

### **Ženklinimas**

<b>7. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)</b>
--

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

<b>8. IŠLAUKA</b>
-------------------

Kiaulės

Skerdiena ir subproduktai – 146 paros.

### **Informacinis lapelis**

#### **8. DOZAVIMAS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI**

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

Kiaulėms negalima švirkšti daugiau kaip 1 ml vienoje injekcijos vietoje.

#### **10. IŠLAUKA**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

Kiaulės

Skerdiena ir subproduktai – 146 paros.

## **E. I priede nurodytas Gentamicin Bremer Pharma (registruotojas – „Bremer Pharma GmbH“)**

Jeigu didžiausia bendra dozė, kaip rekomenduojama preparato informaciniuose dokumentuose, yra ne didesnė kaip 80 mg gentamicino bazės kilogramui galvijų KS, turėtų būti vartojama toliau pateikiama formuluotė.

### **Veterinarinio vaisto aprašas**

#### **4.9 Dozės ir naudojimo būdas**

Kai tinkama, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams po oda.

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

#### **4.11 Išlauka**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

Galvijai

Naudojant į raumenis arba į veną: skerdiena ir subproduktai – 228 paros.

### **Ženklinimas**

<b>7. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)</b>
--

Kai tinkama, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams po oda.

<b>8. IŠLAUKA</b>
-------------------

Galvijai

Naudojant į raumenis, į veną: skerdiena ir subproduktai – 228 paros.

### **Informacinis lapelis**

#### **8. DOZAVIMAS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI**

Kai tinkama, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams po oda.

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

#### **10. IŠLAUKA**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

Galvijai

Naudojant į raumenis arba į veną: skerdiena ir subproduktai – 228 paros.

## **F. Visi kiti I priede nurodyti vaistai, kurių rekomenduojama bendra dozė yra ne didesnė kaip 24 mg gentamicino bazės kilogramui galvijų KS ir 50 mg gentamicino bazės kilogramui kiaulių KS**

Jeigu galvijai ir (arba) kiaulės jau patvirtintos kaip paskirties gyvūnų rūšys ir jeigu didžiausia bendra gentamicino dozė, kaip rekomenduojama preparato informaciniuose dokumentuose, neviršija 24 mg gentamicino bazės kilogramui galvijų KS ir 50 mg kilogramui kiaulių KS, turėtų būti vartojama toliau pateikiama su atitinkamomis gyvūnų rūšimis susijusi formuluotė.

### **Veterinarinio vaisto aprašas**

#### **4.9 Dozės ir naudojimo būdas**

Kai taikytina, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams ir kiaulėms po oda.

Vaistai, kurių stiprumas – ne daugiau kaip 50 mg gentamicino/ ml. Kiaulėms negalima švirkšti daugiau kaip 1 ml vienoje injekcijos vietoje.

Vaistai, kurių stiprumas – daugiau kaip 50 mg gentamicino/ ml. Kiaulėms negalima švirkšti daugiau kaip 50 mg gentamicino vienoje injekcijos vietoje.

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

#### **4.11 Išlauka**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokie pakartotinio gydymo kurso.

##### Galvijai

Naudojant į raumenis arba į veną: skerdiena ir subproduktai – 192 paros.

##### Kiaulės

Skerdiena ir subproduktai – 146 paros.

### **Ženklinimas**

#### **7. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Kai taikytina, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams ir kiaulėms po oda.

#### **8. IŠLAUKA**

##### Galvijai

Naudojant į raumenis, į veną: skerdiena ir subproduktai – 192 paros.

##### Kiaulės

Skerdiena ir subproduktai – 146 paros.

## Informacinis lapelis

### **8. DOZAVIMAS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI**

Kai taikytina, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams ir kiaulėms po oda.

Vaistai, kurių stiprumas – ne daugiau kaip 50 mg gentamicino/ ml. Kiaulėms negalima švirkšti daugiau kaip 1 ml vienoje injekcijos vietoje.

Vaistai, kurių stiprumas – daugiau kaip 50 mg gentamicino/ ml. Kiaulėms negalima švirkšti daugiau kaip 50 mg gentamicino vienoje injekcijos vietoje.

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

### **10. IŠLAUKA**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

#### Galvijai

Naudojant į raumenis arba į veną: skerdiena ir subproduktai – 192 paros.

#### Kiaulės

Skerdiena ir subproduktai – 146 paros.

## **G. I priede nurodyti vaistai, kurių rekomenduojama bendra dozė – 24–50 mg gentamicino bazės kilogramui galvijų KS**

### **Veterinarinio vaisto aprašas**

#### **4.9 Dozės ir naudojimo būdas**

Kai tinkama, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams po oda.

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

#### **4.11 Išlauka**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

Galvijai

Naudojant į raumenis arba į veną: skerdiena ir subproduktai – 214 parų.

### **Ženklinimas**

<b>7. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)</b>
--

Kai tinkama, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams po oda.

<b>8. IŠLAUKA</b>
-------------------

Galvijai

Naudojant į raumenis, į veną: skerdiena ir subproduktai – 214 parų.

### **Informacinis lapelis**

#### **8. DOZAVIMAS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI**

Kai tinkama, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams po oda.

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

#### **10. IŠLAUKA**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

Galvijai

Naudojant į raumenis arba į veną: skerdiena ir subproduktai – 214 parų.

## **H. I priede nurodyti vaistai, kurių registracijos pažymėjimuose laktuojančios karvės jau patvirtintos kaip paskirties gyvūnų rūšys**

### **Veterinarinio vaisto aprašas**

#### **4.9 Dozės ir naudojimo būdas**

Kai tinkama, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams po oda.

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

#### **4.11 Išlauka**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

##### Galvijai

Naudojant į raumenis arba į veną:

skerdiena ir subproduktai – *kaip rekomenduojama atitinkamuose III priedo skyriuose pirmiau.*

Pienas – 7 paros.

### **Ženklinimas**

<b>7. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)</b>
--

Kai taikytina, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams po oda.

<b>8. IŠLAUKA</b>
-------------------

##### Galvijai

Naudojant į raumenis, į veną:

skerdiena ir subproduktai – *kaip rekomenduojama atitinkamuose III priedo skyriuose pirmiau.*

Pienas – 7 paros.

### **Informacinis lapelis**

#### **8. DOZAVIMAS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI**

Kai taikytina, išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto naudojimą galvijams po oda.

Pakartotinės injekcijos turėtų būti atliekamos skirtingose injekcijos vietose.

#### **10. IŠLAUKA**

Dėl gentamicino kaupimosi kepenyse, inkstuose ir injekcijos vietoje išlaukos laikotarpiu reikia vengti bet kokio pakartotinio gydymo kurso.

##### Galvijai

Naudojant į raumenis arba į veną:

skerdiena ir subproduktai – *kaip rekomenduojama atitinkamuose III priedo skyriuose pirmiau.*

Pienas – 7 paros.