

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu, pieteikuma iesniedzēju / reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs / reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, teļi, cūkas, zirgi, kumeļi, suņi, kaķi	Subkutāna injicēšana, intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Beļģija	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, suņi, kaķi	Subkutāna injicēšana, intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Beļģija	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Beļģija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi (teļi)	Intramuskulāra injicēšana
Bulgārija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжектционен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, suņi, kaķi	Subkutāna injicēšana, intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana

Bulgārija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	Gentamicīns	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, suņi, kaķi	Subkutāna injicēšana, intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana
Bulgārija	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, teļi, cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Bulgārija	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор / GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	Gentamicīns	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, subkutāna injicēšana
Horvātija	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	Gentamicīns	80 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, pārtikā neizmantojami zirgi, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana (liellopi, cūkas), intravenoza injicēšana (zirgi), subkutāna injicēšana (suņi, kaķi)
Horvātija	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	Gentamicīns	80 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, subkutāna injicēšana

Kipra	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.	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi un sivēni līdz vienam mēnesim	Intramuskulāra injicēšana, subkutāna injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Kipra	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	Gentamicīns	85.0 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, subkutāna injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Čehijas Republika	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, kumelji un sivēni viena mēneša vecumā	Intramuskulāra injicēšana, subkutāna injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Čehijas Republika	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	Gentamicīns	81 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, cūkas, suņi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana
Igaunija	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi	Intramuskulāra injicēšana

Igaunija	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Igaunija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, suņi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Igaunija	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, suņi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana
Francija	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	Gentamicīns	40000 UI/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana
Francija	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	Gentamicīns	40000 UI/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana
Francija	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	Gentamicīns	40000 UI/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana

Francija	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	Gentamicīns	50000 UI/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, sivēni	Intramuskulāra injicēšana
Vācija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, kas nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Vācija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, kas nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Vācija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, kas nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Vācija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, kas nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana

Vācija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, kas nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā, suņi, kaži	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Vācija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	Gentamicīns	85 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, kas nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā, suņi, kaži	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Vācija	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, suņi, kaži	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Vācija	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, suņi, kaži, lolojumptni	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Grieķija	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, suņi, kaži	Intramuskulāra injicēšana

Grieķija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, cūkas, suņi	Intramuskulāra injicēšana
Ungārija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, suņi	Liellopi, cūkas: intramuskulāra injicēšana Suņi: intramuskulāra injicēšana vai subkutāna injicēšana
Īrija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāra injicēšana
Itālija	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, sivēni (līdz vienam mēnesim)	Intramuskulāra injicēšana, subkutāna injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Itālija	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, sivēni (līdz vienam mēnesim)	Intramuskulāra injicēšana, subkutāna injicēšana, lēna intravenoza injicēšana

Itālija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, sivēni, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, injicēšana vēdera dobumā
Latvija	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Latvija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	Gentamicīns	85 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Latvija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana

Latvija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, suņi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Latvija	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	Trimetoprim s gentamicīna sulfāts sulfadimetok sīns	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana
Latvija	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, subkutāna injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Latvija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, suņi	Intramuskulāra injicēšana, subkutāna injicēšana, lēna intravenoza injicēšana

Latvija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, subkutāna injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Lietuva	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Lietuva	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, teļi, cūkas, sivēni, zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Lietuva	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicīns	85 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, teļi, cūkas, sivēni, atšķirtie sivēni, zirgi, kumeļi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana
Lietuva	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, teļi, cūkas	Intramuskulāra injicēšana

Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi līdz 13 nedēļām	Intramuskulāra injicēšana
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	Trimetoprim s gentamicīns sulfadimetok sīns	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	Gentamicīns	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, teļi, cūkas, sivēni	Intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Portugāle	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil n° 88 7° Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicīns	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Portugāle	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, subkutāna injicēšana (tikai suņiem)

Portugāle	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET soluçã injectavel	Gentamicīns	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi (teļi), cūkas (sivēni), putni (cāji, tītari), suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Rumānija	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, sivēni, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana
Rumānija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas	Intravenoza injicēšana, intramuskulāra injicēšana, subkutāna injicēšana
Rumānija	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana, subkutāna injicēšana

Slovākijas Republika	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi un sivēni pirmajā dzīves mēnesī, zirgi, kas nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā	Intramuskulāra injicēšana, subkutāna injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Slovēnija	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	Gentamicīns	80 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana
Spānija	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	Gentamicīns	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi (teļi līdz 250 kg), pārtikā neizmantojami zirgi	Intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Spānija	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	Gentamicīns	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi (teļi līdz 250 kg), pārtikā neizmantojami zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Spānija	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	Gentamicīns	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi (teļi līdz 250 kg), pārtikā neizmantojami zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana

Spānija	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	Gentamicīns	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi (teļi līdz 250 kg), pārtikā neizmantojami zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Spānija	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	Gentamicīns	80 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi (teļi līdz 250 kg), pārtikā neizmantojami zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Spānija	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	Gentamicīns	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi (teļi līdz 250 kg), pārtikā neizmantojami zirgi, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Spānija	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	Gentamicīns	60 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi (teļi līdz 250 kg), pārtikā neizmantojami zirgi, suņi	Intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana

Spānija	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	Gentamicīns	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi (teļi līdz 250 kg), cūkas (zīdāmi sivēni), zirgi, kas nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana
Spānija	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi (līdz 13 nedēļām)	Intramuskulāra injicēšana
Spānija	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi (līdz 13 nedēļām)	Intramuskulāra injicēšana
Spānija	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	Gentamicīns	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Sivēni, suņi, kaķi	Intramuskulāra injicēšana
Spānija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	Gentamicīns	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi (teļi līdz 250 kg)	Intramuskulāra injicēšana, lēna intravenoza injicēšana

Nīderlande	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	Gentamicīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teji līdz 13 nedēļām	Intramuskulāra injicēšana
------------	--	----------------	-------------	-----------	-----------------------	-------------------------	------------------------------

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta grozījumiem

Gentamicīnu saturošu veterināro zāļu kā šķīduma injekcijām liellopiem un cūkām zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Gentamicīns ir aminoglikozīdu grupas antibiotika, kas indicēta dažādu bakteriālu infekciju ārstēšanai. Parasti to lieto kā sulfātu. Veterinārmedicinā gentamicīnu galvenokārt lieto kā šķīdumu injekcijām liellopiem, cūkām, zirgiem, kaķiem un suņiem.

Pēc reģistrācijas apliecības pieteikuma iesniegšanas Beļģijas Federālajā zāļu un veselīgo produktu aģentūrā saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu (t. i., nepatentēts iesniegums), tika konstatēts, ka netika uzrādīti zālēm raksturīgi dati par atliekām, kas apliecinātu ierobežojumu periodus liellopu gaļas / tās blakusproduktu un cūkgaļas / tās blakusproduktu izmantošanā atsaucēs zālēm *Genta* 100 mg/ml, kas apstiprinātas Vācijā. Izmantojot datus, kas pieejami Veterināro zāļu komitejas (CVMP) Eiropas publiskajā novērtējuma ziņojumā (EPAR) par gentamicīnu (EMEA/MRL/803/01)¹, Beļģijas aģentūra nevarēja apstiprināt, ka 95 dienu ierobežojuma periods liellopu produkcijai un 60 dienu ierobežojuma periods cūku produkcijai ir drošs. Turklāt datus, kas pieejami Beļģijas aģentūrai par salīdzināmiem produktiem, skaidri norādīts, ka atlieku daudzums var būt virs maksimālā atlieku līmeņa (MRL) ieteicamajos ierobežojumu periodos dzīvnieku produkcijas izmantošanā. Tāpēc Beļģijas aģentūra uzskatīja, ka patērētāju drošība netiek garantēta ar ierobežojumu periodiem dzīvnieku produkcijas izmantošanā, kas noteikti atsaucēs zālēm *Genta* 100 mg/ml (reģistrācijas apliecības īpašnieks (MAH): *CP-Pharma*) un attiecīgi nepatentētajām zālēm *Emdogent* 100 (pieteikuma iesniedzējs: *Emdoka*).

Beļģijas aģentūra norādīja arī to, ka Eiropas Savienībā pieejami dažādi apstiprināti ierobežojumu periodi liellopu gaļas un cūkgaļas izmantošanā gentamicīnu saturošām veterinārajām zālēm kā šķīdumam injekcijām, piemēram, liellopu gaļai un blakusproduktiem no 28 dienām līdz 210 dienām, govju pienam no 2 līdz 7 dienām (dažiem produktiem norādīts nelietot govīm, kuru piens paredzēts lietošanai pārtikā) un cūkgaļai un tās blakusproduktiem no 28 dienām līdz 150 dienām.

Tāpēc 2016. gada 8. janvārī Beļģijas aģentūra uzsāka procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu attiecībā uz gentamicīnu saturošajām veterinārajām zālēm kā šķīdumu injekcijām liellopiem un cūkām. Veterināro zāļu komitejai (CVMP) tika pieprasīts pārskatīt visus pieejamos datus par atlieku izdalīšanos un ieteicamajiem ierobežojumu periodiem liellopu gaļas / govju piena un cūkgaļas izmantošanā.

2. Pieejamo datu apspriešana

Atlieku izdalīšanās liellopu gaļā un blakusproduktos

Visos iesniegtajos pētījumos par atlieku izdalīšanos gentamicīns tika izmantots kā injicējams ūdens šķīdums, un to ievadīja intramuskulāri.

Pētījums, kas atbilda labai laboratorijas praksei, par teļiem tika iesniegts par zālēm *Agent* 50 mg/ml, kas ir šķīdums injekcijām (MAH: *Fatro*). Pētījuma plāns atbilst pašreiz spēkā esošajiem standartiem. Pētījumā izmantoja teļus līdz 1 mēneša vecumam. Dzīvnieki grupās pa 5 tika ārstēti ar devu 4 mg/kg ķermeņa masas reizi dienā 3 dienas, un tie tika nokauti 30., 40., 50., 60., 70., 80. un 90. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Nieres, aknas, taukaudi, muskuļi un injekcijas vieta (precīza vieta un

¹ 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

tās apkārtnē) tika analizēti, izmantojot spēkā esošu *HPLC/MS-MS* metodi. Visu audu analīžu rezultāti uzrāda maksimālo ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā — 103 dienas attiecībā uz atlieku izdalīšanos aknās. Rezultāti iegūti, izmantojot statistikas metodi, kas noteikta *CVMP* norādījumos par pieeju zāļu izdalīšanās laika saskaņošanai (EMA/CVMP/036/95)².

Arī *Agent 50* mg/ml šķīdums injekcijām tika pārbaudīts atlieku izdalīšanās pētījumos pieaugušiem liellopiem. Pētījums atbilst labai laboratorijas praksei; *MAH (Fatro)* uzskata to par priekšizpēti. Netika ņemti paraugi no injekcijas vietas apkārtnes. Konstatētās atliekas (gentamicīns) nebija noteiktās marķieratliekas, un *HPLC-MS/MS* metodes kvantitatīvā zemākā robežvērtība (*LLOQ*) bija līdzvērtīga muskuļu un taukaudu *MRL*. Netika uzrādīti stabilitātes dati. Pētījumā izmantoja dzīvniekus grupās pa 4, kas saņēma devu 4 mg/kg ķermeņa masas dienā 5 dienas, un tie tika nokauti 21., 35., 49. un 70. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Tika analizētas nierēs, aknās, taukaudi, muskuļi un injekcijas vieta. 70. dienā, kurā tika ņemts pēdējais paraugs, gentamicīna koncentrācija joprojām pārsniedza *MRL* visos aknu un nieru paraugos; dažas vērtības vairāk nekā 2 reizes pārsniedza pašreizējo *MRL* nierēs un vairāk nekā 3 reizes aknās. No šiem datiem nevar noteikt uzticamu ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā.

Tika uzrādīts pētījums, kas atbilst labai laboratorijas praksei un kas veikts ar *Gentamicina 4 % solucion inyectable* (attiecināms uz *Gentacalier 40* mg/ml, *Maycoli inyectable 40* mg/ml, *Gentavall 40* mg/ml, *Vetersan gentamicina 40* mg/ml, *Gentamiciven 40* mg/ml un *Purmicina 40* mg/ml (*MAH: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven un Cenavisa*)). Pētījums atbilst šobrīd spēkā esošajiem standartiem, lai gan taukaudi un muskuļi (kas nebija injekcijas vietā) netika analizēti. Tomēr, balstoties uz vispārīgiem datiem, kas pieejami par gentamicīna atlieku izdalīšanos, ir zināms, ka taukaudi un muskuļi (izņemot injekcijas vietu) nav ierobežojošie audi. Pētījumā iesaistītie dzīvnieki bija 6–7 mēnešus veci teļi (atgremotāji). Dzīvnieki grupās pa 4 tika ārstēti ar devu 4 mg/kg ķermeņa masas reizi 12 stundās 3 dienas, un tie tika nokauti 80., 100., 130. un 170. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Nierēs, aknās un injekcijas vieta (precīza vieta un tās apkārtnē) tika analizēti, izmantojot spēkā esošu *HPLC/MS-MS* metodi. Visu audu analīžu rezultāti uzrāda maksimālo 192 dienu ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā attiecībā uz atlieku izdalīšanos aknās. Rezultāti ir aprēķināti ar statistikas metodi.

Tika iesniegts vēl viens pētījums teļiem ar zālēm *Vetrigen (MAH: Ceva Sante Animale)*, bet tas neatbilda labai laboratorijas praksei. Pētījumā bija iesaistīti dzīvnieki, kas nav atgremotāji un sver aptuveni 50–60 kg. Dzīvnieki grupās tikai pa 3 tika ārstēti ar devu 4 mg/kg ķermeņa masas reizi 12 stundās 4,5 dienas (9 injekcijas), un tie tika nokauti 15. un 60. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Nierēs, aknās, taukaudi, muskuļi un injekcijas vieta (bez paraugiem no injekcijas vietas apkārtnes) tika analizēti, izmantojot mikrobioloģisku metodi, par kuru nav pieejami atbilstoši apstiprinājumi dati. Pēdējā nokaušanas dienā (t. i., 60. dienā) atlieku līmeņi bija zem *MRL* aknās un nierēs, bet nevar izdarīt pārliecinošus secinājumus par taukaudiem, muskuļiem un it īpaši injekcijas vietu, jo saistošā jutīguma robežvērtība divreiz pārsniedza *MRL*. Kopumā no šā pētījuma datiem nevar noteikt ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā.

Tika uzrādīts pētījums, kas atbilda labai laboratorijas praksei un kas tika veikts ar *Genta-ject 10 % (MAH: Dopharma)*. Pētījums atbilst pašreiz spēkā esošajiem standartiem, lai gan analītiskā metode bija mikrobioloģiska un netika ņemti paraugi no injekcijas vietas apkārtnes (no otras puses, tika analizētas divas injekcijas vietas vienam dzīvniekam, pa vienai katrā pusē). Mikrobioloģiskā analīze tika atbilstoši apstiprināta. Pētījumā iesaistītie dzīvnieki bija aptuveni 3 mēnešus veci teļi (neatgremotāji), kas pētījuma laikā baroti ar sausbarību. Dzīvnieki grupās pa 4 tika ārstēti ar devu 2 mg/kg ķermeņa masas reizi 12 stundās 3 dienas, un tie tika nokauti 76., 90., 104. un 126. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Tika analizētas nierēs, aknās, muskuļi, taukaudi un injekcijas vieta. Nevarēja lietot statistikas

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

metodi, jo visiem ēdamajiem audiem netika uzrādīts pietiekams datu apjoms. Izmantojot alternatīvo metodi, kas lietota nieru datiem ar 10 % drošības rezervi, tiek uzrādīts 139 dienu ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā.

Zāles *Forticine Solution* 1 % un 4 % (*MAH: Vetoquinol*) tika pētītas vienā galvenajā pētījumā, kur koncentrējas uz nieru, aknu un muskuļu analīzi un izmantoja 1 % šķīduma, un vienā apstiprinājuma pētījumā, kur izmantoja 4 % šķīduma, kur tika uzrādīta plazmas bioekvivalence līdz 1 % stiprumam un tika analizēta tikai injekcijas vieta. Abos pētījumos tika iesaistīti teļi, kas bija maksimāli 1,5 mēnešus veci un, domājams, neatgremotāji. Pētījumi bija vai nu neatbilstoši labai laboratorijas praksei, vai to statuss nav zināms.

Galvenajā pētījumā ievadītā deva bija 4 mg/kg ķermeņa masas vienā reizē, kam sekoja trīs injekcijas 2 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 12 stundām. Analītiskajai metodei izmantoja šķīdumu hromatogrāfiju ar fluorometrisko metodi, bet nebija pieejami dati, kas apliecinātu metodes spēkā esamību; tika uzraudzīti tikai 3 no 4 ieteicamajiem gentamicīna marķieratlieku komponentiem. Tika iesaistīti tikai divi dzīvnieki atbilstīgi kaušanas laikam (14 stundas, 7 dienas, 14 dienas, 28 dienas). Nevar izdarīt secinājumus par atliekām muskuļos un aknās, jo *LLOQ* ir neskaidra un, iespējams, augstāka par attiecīgajiem *MRL*. 28 dienas pēc pēdējās ievadīšanas reizes (pēdējais laika punkts) visas atlieku koncentrācijas vērtības nierēs bija zem pašreizējās *MRL* vērtības, lai gan tās bija relatīvi tuvu (680 un 700 µg/kg). Kopumā no šā pētījuma datiem nevar noteikt ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā.

Apstiprinājuma, injekcijas vietas pētījumā netika ņemti paraugi no injekcijas vietas apkārtnes, bet katram no 6 dzīvniekiem tika analizētas 3 injekcijas vietas. Saņemtā deva bija 3 mg/kg ķermeņa masas reizi 8 stundās 3 dienas. Analītiskā metode bija bakterioloģiskā analīze, par kuru nebija pieejami atbilstoši apstiprinājuma dati, *LLOQ* bija 100 µg/kg, t. i., divas reizes pārsniedzot pašreiz piemērojamo *MRL* (50 µg/kg muskuļiem). Tāpēc nav iespējams izmantot pētījumu, lai uzrādītu drošu ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā, neskatoties uz to, ka netika konstatētas atliekas virs jutīguma robežvērtības 100 µg/kg.

Tika veikta turpmāka izpēte ar *Gentamicin* 40 mg/ml šķīdumu injekcijām atbilstīgi labajai klīniskajai praksei gan liellopiem, gan cūkām (*MAH: Vetprom*), izmantojot imūnfermentatīvo analīzi kā analītisko metodi. Pētījums netiek iesniegts pilnā apjomā, bet gan vairāk kā kopsavilkums. Nav pieejami pilnvērtīgi apstiprinājuma dati. Atlieku izdalīšanās tika konstatēta tikai nierēs un aknās; injekcijas vieta netika analizēta. Tika iesaistīti tikai divi dzīvnieki atbilstīgi kaušanas laikam. Pētījumu veica atgremotājiem (350–380 kg). Ievadītā deva bija 4 mg/kg ķermeņa masas ar 12 stundu intervālu pirmajā dienā un pēc tam 24 stundu intervālu līdz 5. dienai (ieskaitot). Liellopu grupas tika nokautas 60., 70., 80. un 90. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. 80. dienā atliekas gan nierēs, gan aknās samazinājās zem *MRL*. Tomēr, ņemot vērā pētījuma trūkumus, pēc šajā pētījumā pieejamās informācijas nevar noteikt uzticamu ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā.

Beļģijas kompetentās iestādes novērtētajos atkārtotas iekļaušanas novērtējuma ziņojumos tika uzrādīts pētījums, kas atbalsta ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā zālēm *Gentakel* 5 % teļiem (*MAH: Kela*). Nav pieejams pilns pētījuma ziņojums un analītisko metožu apstiprinājuma ziņojums. Pētījuma atbilstība labas laboratorijas praksei nav zināma. Pētījumā iesaistīti 8–11 nedēļas veci teļi (neatgremotāji), kas saņēma 3 mg/kg ķermeņa masas gentamicīna divas reizes dienā 3 dienas pēc kārtas. Dzīvnieki tika nokauti 4., 11., 20. un 89. dienā grupās pa 4 līdz 5 pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Atlieku izdalīšanās tika analizēta nierēs, aknās, taukaudos, muskuļos un injekcijas vietā (bez paraugiem no injekcijas vietas apkārtnes), izmantojot *LC-MS/MS* metodi. 89. dienā (pēdējais laika punkts) atliekas virs *MRL* joprojām tika konstatētas aknās (2 no 5 paraugiem). Statistiskās metodes lietošana aknu datu novērtēšanai netiek uzskatīta par piemērotu, jo nav atbilstības pastāvīgas dispersijas pieņēmumam. Citiem audiem var izmantot alternatīvu metodi.

Tomēr, ņemot vērā, ka 89. dienā atliekas aknās ir virs *MRL* un nav pieejams pilns pētījuma ziņojums un analītisko metožu apstiprinājuma ziņojums, nav iespējams no šā pētījuma datiem noteikt ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā.

Ierobežojumu periodi liellopu gaļas un blakusproduktu izmantošanā

Vispārīgi liellopiem trīs pētījumos tika uzrādīti ierobežojumu periodi dzīvnieku produkcijas izmantošanā — 103 dienas zālēm *Agent 50 mg/ml (MAH: Fatro)*, 192 dienas zālēm *Gentacalier 40 mg/ml*, *Maycoli inyactable 40 mg/ml*, *Gentavall 40 mg/ml*, *Vetersan gentamicina 40 mg/ml*, *Gentamiciven 40 mg/ml* un *Purmicina 40 mg/ml (MAH: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven un Cenavisa)* un 139 dienas zālēm *Genta-ject 10 % (MAH: Dopharma)*.

Nav piemēroti apkopot atlieku datus, lai visām zālēm aprēķinātu vispārīgo ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā, jo pētījumos tika izmantoti dažādi devu režīmi.

Tiek uzskatīts, ka ierobežojumu periodi dzīvnieku produkcijas izmantošanā — 103, 192 un 139 dienas — ir jāizmanto iepriekš minētajām konkrētajām zālēm, kas lietotas atbilstošajos pētījumos, kamēr vien ieteicamais devu režīms ir identisks tam, kas izmantots saistošā pētījumā, vai vērtībām, kas ir mazākas vai līdzvērtīgas devai, ņemot vērā kopējās pakļaušanas iedarbībai datus.

Tām zālēm, kas minētas iepriekšējā rindkopā un kurām ir maksimālās ieteicamās devas, kas pārsniedz tās, kuras izmantotas atbilstošajos pētījumos par atliekām, sliktākā scenārija ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā, kas noteikts tieši no atlieku datiem, t. i., 192 dienas, ir jālieto ar norādi, ka kopējā deva atbilstīgi jāļu apraksta ieteikumiem nepārsniedz kopējo devu, kas ievadīta pētījumā, no kura ņemts šis ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā (t. i., 24 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas).

Zālēm, kurām veiktā atlieku izdalīšanās pētījuma vērtības neiekļaujas ieteiktajā devu režīmā, vai zālēm, par kurām dati nav uzrādīti, ir jālieto sliktākā scenārija ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā, kas aprēķināts tieši no atlieku izdalīšanās datiem, t. i., jālieto 192 dienas. Tas ir attiecināms uz devu režīmu 4 mg/kg ķermeņa masas reizi 12 stundās 3 dienas un injekcijas tilpumu 20 ml ar 40 mg/ml koncentrāciju. Var uzskatīt, ka šis ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā ir pietiekams, lai izlīdzinātu atšķirības zāļu sastāvā, kas varētu atstāt ietekmi uz atlieku izdalīšanās veidu. Jebkāda šāda ietekme, visticamāk, paliks ierobežota attiecībā uz pieejamo zāļu sastāvu ar norādi, ka periods, kurā notiek izdalīšanās, ir ļoti garš un visas ar šo pārvērtēšanu saistītās zāles ir ūdens šķīdumi. 192 dienu ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā nevar piemērot zālēm, kurām kopējā ieteicamā deva pārsniedz to, ko izmanto atlieku pētījumā, t. i., 24 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas.

Zālēm, kam kopējā deva pārsniedz to, kādai ir pieejami uzticami atlieku dati (t. i., zālēm, kas ievadītas ar kopējo devu, kura pārsniedz 24 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas liellopiem), *CVMP* piekrita ekstrapolēt ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā, ņemot vērā farmakokinētikas principus. Tā nav standarta metode un nav aprakstīta *CVMP* norādījumos. Tomēr pārvērtēšanas procedūras kontekstā, kad zāles jau ir reģistrētas un ierobežoti atlieku izdalīšanās dati ir pieejami, tika uzskatīts, ka pragmatiskas metodes izmantošana ir pieņemams veids, kā uzturēt zāļu pieejamību un vienlaikus garantēt patērētāju drošību. Farmakokinētikas metodei izmanto novēroto izdalīšanās beigu pusperiodu audos, ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā, kas izveidots pēc datiem, un devu, kas jāievada, lai pieļautu novirzi no ierobežojumu periodiem dzīvnieku produkcijas izmantošanā atbilstīgi šādai formulai:

$$WP_{\text{jaunais}} = WP_{\text{vecais}} + \{ \log_2(D_{\text{jaunā}}/D_{\text{vecā}}) \times T_{1/2}(\text{galējā fāze}) \} \text{ noapaļota vērtība}$$

Kur: WP_{jaunais} ir ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā zālēm, kurām ir jānosaka ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā; WP_{vecais} ir ierobežojumu periods dzīvnieku

produkcijas izmantošanā zālēm, no kurām ir ieteikta ekstrapolācija; $D_{\text{jaunā}}$ ir to zāļu deva, kurām ir ieteikta ekstrapolācija; $D_{\text{vecā}}$ ir to zāļu deva, no kurām ir ieteikta ekstrapolācija; $T_{1/2}(\text{galējā fāze})$ ir beigu pusperiods.

Šis aprēķins ir piemērojams ar norādi, ka izdalīšanās kinētika ir lineāra un, atlieku izdalīšanās vērtībai esot zem *MRL*, izplatīšanās audos ir pabeigta. Vidējais aprēķinātais pusperiods ir 20,41 diena. Izmantojot šo metodi, iegūst ieteicamo ekstrapolēto 214 dienu ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā, ņemot vērā maksimālo ieteicamo kopējo devu zālēm, kas rada vislielākās bažas, t. i., 50 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas. Tikai vienas zāles (*Gentamicin Bremer Pharma*, reģistrētas Latvijā, MAH: *Bremer Pharma*) iesaka augstāku kopējo devu — 80 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas. Šādā gadījumā ir ieteicams 228 dienu ekstrapolētais ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā.

Jāuzsver, ka izmantotā ekstrapolācijas metode ir pragmatiska un tās mērķis ir saglabāt zāļu pieejamību, vienlaikus nodrošinot patērētāju drošību. Ir apstiprināts, ka pastāv dažas neskaidrības datus attiecībā uz izdalīšanās kinētikas beigu pusperiodu un devas linearitāti; šie abi apstākļi ir jāievēro, lai ekstrapolācija tiktu izmantota pareizi. Mērķis ir noteikt vērtības tām zālēm, kurām šāda procedūra rada bažas un kurām maksimālā ieteicamā deva ir augsta un nevar noteikt ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā ierastā veidā, ņemot vērā atlieku datus. Zālēm, kurām maksimālā ieteicamā deva ir zem tās, kas izmantota sliktākā scenārija atlieku pētījumos (24 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas), šīs ekstrapolācijas metodes izmantošana nav uzskatāma par piemērotu, jo lielākajam aprēķinātajam ierobežojumu periodam dzīvnieku produkcijas izmantošanā ir tieksme iekļaut vispārējo drošības rezervi, ar ko noslēpj konkrētu un atbilstošu datu trūkumu.

Dažas no zālēm, kas rada bažas, var būt izmantotas dzīvniekiem, kur ir vecāki par tiem, kas izmantoti pētījumos, tādējādi šādi dzīvnieki saņem lielāku kopējo injekcijas tilpumu, bet izdalīšanās ātrums ir lēnāks, jo vienreizējai devai injekcijas vietā ir samazināta virsmas/tilpuma attiecība. Tāpēc ierobežojumu periodus dzīvnieku produkcijas izmantošanā nedrīkst ekstrapolēt injekcijas tilpumam, kas pārsniedz pētījumos izmantoto. Tomēr, secinot no visiem apkopotajiem datiem, šķiet, ka vismaz injekcijas tilpumam līdz 20 ml teļiem injekcijas vietā nav ierobežojošo audu, un tāpēc var tikt apsvērts, ka patērētāja risks saistībā ar augstāku injekcijas tilpumu joprojām būtu zems.

192 dienu ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā tika noteikts atgremotājiem; tomēr komiteja uzskatīja, ka tas ir attiecināms arī uz teļiem (neatgremotājiem). Tomēr zāles, kas rada bažas, ir paredzētas parenterālai injicēšanai, un tāpēc gremošanas fizioloģijas ietekme, visticamāk, būs ierobežota. Turklāt, salīdzinot pētījumus ar *Agent 50 mg/ml* šķīdumu injekcijām (MAH: *Fatro*) un *Genta-ject 10 %* (MAH: *Dopharma*), ir uzrādīts, ka atlieku izdalīšanās nav lēnāka ļoti jauniem dzīvniekiem, jo ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā ir mazāks (103 dienas) teļiem līdz viena mēneša vecumam, kuri baroti ar piena aizstājēju un sausbarību, nekā vecākiem teļiem, kas baroti ar sausbarību. Zināmā mērā to apstiprina novērotā straujā izdalīšanās pētījumā ar *Forticine Solution 1 %* (MAH: *Vetoquinol*), kas veikts jauniem teļiem, kuri baroti ar piena aizstājēju. Turklāt atlieku izdalīšanās periods ir garāks gentamicīnam, un galvenokārt tas ietver periodu, kad dzīvnieki, vismaz daļēji, ir atgremotāji.

Atlieku izdalīšanās cūkgaļā un tās blakusproduktos

Visos uzrādītajos pētījumos par atlieku izdalīšanos gentamicīns tika izmantots kā injicējams ūdens šķīdums un to ievadīja intramuskulāri.

Ir pieejams pētījums ar *Agent 50 mg/ml* šķīdumu injekcijām (MAH: *Fatro*). Šis konkrētais pētījums sivēniem ir atbilstīgs labai laboratorijas praksei, un tā plāns atbilst pašreiz spēkā esošajiem standartiem. Iesaistītie sivēni bija jaunāki par 1 mēnesi. Dzīvnieki grupās pa 5 tika ārstēti ar devu 4 mg/kg ķermeņa masas reizi dienā 3 dienas, un tie tika nokauti 30., 40., 50. un 60. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Nieres, aknas, āda un taukaudi, muskuļi un injekcijas vieta (precīza

vieta un tās apkārtnē) tika analizēti, izmantojot spēkā esošu *HPLC/MS-MS* metodi. Visu audu analīžu rezultāti uzrāda maksimālo 66 dienu ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā attiecībā uz atlieku izdalīšanos ādā un taukaudos, kā arī injekcijas vietā. Rezultāti ir iegūti ar alternatīvu aprēķina metodi.

Arī *Agent 50* mg/ml šķīdums injekcijām tika pārbaudīts pētījumos par atlieku izdalīšanos pieaugušām cūkām. Šis pētījums atbilst labai laboratorijas praksei, un *MAH (Fatro)* uzskata to par priekšizpēti. Netika analizēts no injekcijas vietas apkārtnes ņemts paraugs. Netika analizēts ādas un taukaudu kombinēts piemērs, jo tika paņemts tikai taukaudu paraugs. Konstatētās atliekas (gentamicīns) nebija marķieratliekas, un *HPLC-MS/MS* metodes kvantitatīvā zemākā robežvērtība (*LLOQ*) bija līdzvērtīga muskuļu un taukaudu *MRL*. Netika uzrādīti stabilitātes dati. Grupās pa 4 pieaugušas cūkas saņēma devu 4 mg/kg ķermeņa masas dienā 5 dienas, un tās tika nokautas 7., 21., 35. un 49. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes; tika analizētas nierēs, aknās, taukaudi, muskuļi un injekcijas vieta. 49. dienā (pēdējā paraugu ņemšanas reize) līmeņi nierēs un aknās bija virs *MRL* visos paraugos, dažām vērtībām divas reizes pārsniedzot *MRL* nierēs un vairāk nekā trīs reizes pārsniedzot *MRL* aknās. Turklāt 49. dienā injekcijas vietai viena koncentrācija vēl joprojām bija nedaudz virs *MRL*. Tāpēc no šiem datiem nevar noteikt uzticamu ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā.

Ir pieejams vēl viens pētījums cūkām ar zālēm *Vetrigen (MAH: Ceva Sante Animale)*. Pētījums neatbilst labai laboratorijas praksei. Pētījumā izmanto dzīvniekus no 23 līdz 27 kg. Dzīvnieki grupās tikai pa 3 tika ārstēti ar devu 4 mg/kg ķermeņa masas reizi 12 stundās 4,5 dienas (9 injekcijas), un tie tika nokauti 15. un 60. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Nierēs, aknās, taukaudi, muskuļi un injekcijas vieta (bez paraugiem no injekcijas vietas apkārtnes) tika analizēti, izmantojot mikrobioloģisku metodi, par kuru nav pieejami atbilstoši apstiprinājumi dati. Pēdējā pētījuma dienā, kad veica nokaušanu (t. i., 60. diena), atlieku līmeņi bija zem *MRL* aknās un nierēs, bet nevar izdarīt pārliecinošus secinājumus par taukaudiem, muskuļiem un it īpaši injekcijas vietu, jo saistošā jutīguma robežvērtība divreiz pārsniedza *MRL*. No šā pētījuma datiem nevar noteikt uzticamu ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā.

Pētījums ar *Gentavall 5* mg/ml (*MAH: Mevet*) nebija pilnībā atbilstīgs labai laboratorijas praksei (pētījumā izmantoja pārsteidzoši zemu 5 mg devu uz vienu dzīvnieku, jaundzimušu sivēnu (3–5 dienas vecu), ievadot reizi dienā). Ņemot vērā visus citus aspektus, uzskatāms, ka pētījums atbilst pašreiz spēkā esošajiem standartiem, lai gan muskuļi (vietās, kas nav injekcijas vieta) un taukaudi netika analizēti; to var akceptēt, jo šie audi uzskatāmi par tādiem, kas neierobežo gentamicīna atlieku izdalīšanos. Tika izmantota spēkā esoša *PLC-MS/MS* analītiskā metode. Dzīvnieki grupās pa 4 tika nokauti 40., 45. un 50. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Tika analizētas nierēs, aknās un injekcijas vieta. Nevarēja paņemt paraugus no injekcijas vietas apkārtnes dzīvnieku izmēru dēļ. Kā paredzams, ņemot vērā ievadīto devu, izdalīšanās notiek strauji visos audos un līmeņi ir zem *MRL* pirmajā laika punktā, t. i., 40. dienā. No šiem datiem iegūtais ierobežojumu periods sivēniem, balstoties uz alternatīvu metodi ar 10 % drošības rezervi un atsevišķu devu 5 mg/dzīvnieks, ir 44 dienas.

Tika veikta izpēte ar *Gentamicin 40* mg/ml šķīdumu injekcijām atbilstīgi labai klīniskajai praksei gan liellopiem, gan cūkām (*MAH: Vetprom*), izmantojot imūnfermentatīvo analīzi kā analītisko metodi. Pētījums netiek iesniegts pilnā apjomā, bet gan vairāk kā kopsavilkums. Nav pieejami pilnvērtīgi apstiprinājuma dati. Atlieku izdalīšanās tika konstatēta tikai nierēs un aknās; injekcijas vieta netika analizēta. Tika iesaistīti tikai divi dzīvnieki atbilstīgi kaušanas laikam. Pētījumu veica atgremotājiem (350–380 kg) un cūkām (35–40 kg). Ievadītā deva bija 4 mg/kg ķermeņa masas ar 12 stundu intervālu pirmajā dienā un pēc tam 24 stundu intervālu līdz 5. dienai (ieskaitot). Cūku grupas tika nokautas 14., 28., 35. un 40. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Pētījuma 28. dienā atliekas gan nierēs, gan aknās samazinājās zem *MRL*. Tomēr, ņemot vērā pētījuma trūkumus, pēc šajām

pētījumā pieejamās informācijas nevar noteikt uzticamu ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Beļģijas kompetentās iestādes novērtētajos pārreģistrācijas novērtējuma ziņojumos tika uzrādīti divi pētījumi, kas atbalsta ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā zālēm *Genta-keļ* 5 % (MAH: *Kela*) un *Gentaveto-5* teljiem (MAH: *VMD*). Nav pieejams pilnvērtīgs ziņojums pētījumam ar *Genta-keļ* 5 %, bet pētījums ar *Gentaveto-5* tika iesniegts pilnībā.

Pētījumā ar *Genta-keļ* 5 % (MAH: *Kela*) sivēniem izmantoja devu 3 mg/kg ķermeņa masas divas reizes dienā; ārstēšanas ilgumu nevarēja noteikt. Dzīvnieki grupās pa 4 līdz 5 tika nokauti 3., 10., 17., 27., 67. un 89. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Nieres, aknas, taukaudi, muskuļi un injekcijas vieta (bez paraugiem no injekcijas vietas apkārtnes) tika analizēti, izmantojot spēkā esošu LC-MS/MS metodi; tomēr taukaudu rezultāti nav pieejami. No pētījuma datiem nevar iegūt ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā, jo visiem audiem tika noteiktas atliekas virs MRL, kam atbilstīgi dati bija pieejami pēdējā laika punktā, t. i., 89. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes.

Pētījums ar *Gentaveto-5* (MAH: *VMD*) tika veikts sivēniem no 3,75 līdz 8 kg, kuriem tika ievadīta deva 5 mg/kg ķermeņa masas reizi 12 stundās 5 dienas. Dzīvnieki grupās pa 5 tika nokauti 14., 42., 70. un 112. dienā pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Nierēs, aknās, ādā un taukaudos, kā arī injekcijas vietās tika analizēta atlieku izdalīšanās, izmantojot spēkā esošu LC-MS/MS metodi. Injekcijas vietai netika ņemti paraugi no tās apkārtnes, bet vienam dzīvniekam tika analizētas 2 injekcijas vietas un vietas tika uzskatītas par pietiekami tuvu esošām. 112. dienā pēc pēdējās injekcijas (pēdējais laika punkts) visas koncentrācijas vērtības bija zem MRL. 146 dienu apstiprinātais ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā tika noteikts, izmantojot alternatīvu metodi ar 30 % drošības rezervi, un to var uzskatīt par drošu patērētājam.

Ierobežojumu periodi cūkgaļai

Mērķa sugai cūkām tika uzrādīti trīs pētījumi, no kuriem varēja noteikt pietiekami uzticamu ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā. Šie pētījumi tika veikti ar zālēm *Gentavall* 5 mg/ml (MAH: *Mevet*), *Aagent* 50 mg/ml šķīdumu injekcijām (MAH: *Fatro*) un *Gentaveto-5* (MAH: *VMD*). Attiecīgi ierobežojumu periodi dzīvnieku produkcijas izmantošanā ir 44, 66 un 146 dienas. Tie nav attiecināmi uz vienu un to pašu devu.

Jāņem vērā, ka 44 dienu ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā sivēniem, kas balstīts uz pētījumu ar *Gentavall* 5 mg/ml (MAH: *Mevet*), atbilst konkrētiem lietošanas nosacījumiem (viena atsevišķa 5 mg injekcija jaundzimušajiem).

Tiek secināts, ka ierobežojumu periodi dzīvnieku produkcijas izmantošanā — 44, 66 un 146 dienas — ir jāizmanto iepriekš minētajām zālēm, kas lietotas atbilstošajos pētījumos, kamēr vien ieteicamais devu režīms ir identisks tam, kas izmantots saistošajā pētījumā, vai vērtībām, kas ir mazākas vai līdzvērtīgas devai, ņemot vērā kopējās pakļaušanas iedarbībai datus.

Tām zālēm, kas minētas iepriekšējā rindkopā un kurām ir maksimālās ieteicamās devas, kas pārsniedz tās, kuras izmantotas pētījumos ar atliekām, sliktākā scenārija ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā, kas noteikts tieši no atlieku datiem, t. i., 146 dienas, ir jālieto ar norādi, ka kopējā deva atbilstīgi zāļu apraksta ieteikumiem nepārsniedz kopējo devu, kas ievadīta pētījumā, no kura ņemts šis ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas izmantošanā (t. i., 50 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas).

146 dienu ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā var arī izmantot citām zālēm ar norādi, ka kopējā deva atbilstīgi ieteikumiem nepārsniedz kopējo devu, kas ievadīta attiecīgajā pētījumā (50 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas). Ir norādīts, ka deva, kas izmantota attiecīgajā pētījumā (50 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas), ietver visus pašlaik ieteicamos devu režīmus. Var uzskatīt, ka šis sliktākā scenārija ierobežojumu periods dzīvnieku produkcijas

izmantošanā pietiekami ietver iespējamās ietekmes, kas rodas no atšķirībām zāļu sastāvā. Tomēr, aplūkojot pieejamos zāļu sastāvus, izskatās, ka zālēm ir ļoti līdzīgs sastāvs, tostarp kopīgi konservanti un bufersistēmas, kas, visticamāk, neietekmēs absorbcijas ātrumu un ir relatīvi ļoti mazā apjomā. Papildus periods, kura laikā notiek izdalīšanās, ir ļoti ilgs, un visi šajā pārvērtēšanā iekļautie produkti ir ūdens šķīdumi.

Cūku gadījumā visi noteiktie ierobežojumu periodi dzīvnieku produkcijas izmantošanā attiecas uz maksimālo injicējamo tilpumu 1 ml koncentrācijā 50 mg/ml, un tos nevar tieši ekstrapolēt lielos tilpumos vai lielās devas vienai injekcijas vietai. Tāpēc injekcijas tilpums ir jāierobežo līdz maksimāli 1 ml uz injekcijas vietu vai 50 mg gentamicīna injekcijas vietā zālēm ar stiprumu, kas pārsniedz 50 mg gentamicīna uz ml.

Atlieku izdalīšanās dati govs pienā

Vienīgās zāles, kas rada atlieku izdalīšanos govs pienā, ir *Aagent* 50 mg/ml šķīdums injekcijām (*MAH: Fatro*), lai gan zāles nav reģistrētas lietošanai laktējošām govīm. *MAH* uzskata to par priekšizpēti, kurā iesaistīti tikai 8 dzīvnieki. Konstatētās atliekas (gentamicīns) neatbilda noteiktajām marķieratliekām, un pieejamie dati nav pietiekami, lai apstiprinātu *HPLC-MS/MS* analītiskās metodes spēkā esamību. Ievadītā deva bija 4 mg/kg ķermeņa masas reizi dienā 5 dienas. Atlieku koncentrācija pienā tika noteikta 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 un 96 stundas pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Dzīvnieku un datu punktu nelielais skaits neļāva veikt rezultātu analīzi, izmantojot *TTSC* (laiks koncentrācijas saglabāšanai) vai *SCLR* (droša koncentrācija, ņemot vērā lineāro regresiju, kā arī mērījumu zem kvantitātes robežvērtības pieļaušana) statistikas metodi atbilstīgi *CVMP* norādījumiem par ierobežojuma perioda noteikšanu pienam (EMA/CVMP/473/98)³. Ar *SCMP* (droša koncentrācija, ņemot vērā datus atbilstīgi laika punktam, kā arī mērījumu zem kvantitātes robežvērtības pieļaušana) metodi ieguva 72 stundu ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā, kas atbilst pirmajiem laika punktiem, kur visas koncentrācijas vērtības ir zem *MRL*, lai gan atliekas bija zem *MRL* 7 no 8 dzīvniekiem 48 stundas pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Kopumā dati no šā pētījuma netika uzskatīti par piemērotiem piena ierobežošanas perioda noteikšanai.

Piena atlieku pētījumā, kas aprakstīts Veterināro zāļu komitejas (*CVMP*) Eiropas publiskajā novērtējuma ziņojumā (EPAR) par gentamicīnu (EMA/CVMP/619817/2015)⁴, piecas laktējošas govīs tika ārstētas ar atkārtotu intramuskulāri ievadāmu devu 4 mg gentamicīns/kg ķermeņa masas/diena 3 dienas. Piena paraugi tika savākti līdz 90 dienām pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes. Gentamicīna atliekas ēdamos audos un pienā tika noteiktas ar mikrobioloģisko analīzi, izmantojot kvantitatīvo robežvērtību 50 µg/kg (1/2 *MRL*). Nevienā piena paraugā netika atrastas antibakteriāli aktīvas atliekas, kas norāda uz vispārīgi ļoti strauju izdalīšanos.

Izmantojot pragmatisko metodi, kas paredzēta zāļu pieejamības nodrošināšanai laktējošām govīm, vienlaikus saglabājot patērētāju drošību, tiek uzskatīts par piemērotu lietot pašreiz apstiprināto maksimālo piena ierobežošanas periodu, t. i., 7 dienas, visām zālēm, kurām kā indicētā suga ir norādīta laktējošas govīs. Šis ierobežošanas periods ietver plašu drošības rezervi attiecībā uz pieejamajiem datiem.

Vispārīgi apsvērumi

Ņemot vērā informāciju, kas iesniegta *CVMP*, izskatās, ka pastāv vairākas zāles, kurām zāļu aprakstā ir norādīti neskaidri norādījumi par devām. Katras valsts kompetentās iestādes pienākums ir sniegt

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

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

ieteikumus par šo atzinumu, ņemot vērā ieteicamo maksimālo devu atbilstīgi apstiprinātam zāļu aprakstam, un ieteikumus par rīcību, ja zāļu apraksta ieteikumus nevar atbilstīgi interpretēt.

Tiek uzskatīts, ka intravenozā injicēšana, visticamāk, neradīs augstāku atlieku līmeni salīdzinājumā ar intramuskulāru injicēšanu, un attiecīgi ierobežojumu periodus dzīvnieku produkcijas izmantošanā, kas iegūts no subkutānas injicēšanas, var arī ieteikt intravenozai ievadīšanai. Tomēr subkutāno injicēšanu vairs nedrīkst ieteikt liellopiem un cūkām, jo izdalīšanās kinētika no injekcijas vietas nav zināma un var būt ierobežojoša.

Tas pats loģiskais pamatojums, kas izmantots par pamatu ierobežojumu periodam dzīvnieku produkcijas izmantošanā zālēm, kas satur gentamicīnu kā vienīgo aktīvo vielu, var tikt izmantots gentamicīnam kombinācijā ar trimetoprimu un sulfadimetoksīnu. Tomēr, norādot īpaši ilgo gentamicīna klātbūtni audos, kas nav raksturīgi citām vielām kombinētās zālēs, un ņemot vērā ierobežojumu periodu dzīvnieku produkcijas izmantošanā, kas vispārīgi apstiprināts trimetoprimu un sulfadimetoksīnu saturošām zālēm, nav iemesla paredzēt jebkādu ilgtermiņa ietekmi uz atliekām mijiedarbības dēļ.

Galū galā atkārtots ārstēšanas kurss noteiktā laika posmā, visticamāk, radīs gentamicīna atlieku uzkrāšanos aknās, nierēs un, iespējams, injekcijas vietās ārstētiem dzīvniekiem, tāpēc zāļu aprakstā ir skaidri jānorāda, ka ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Kvalitāte, mērķa dzīvnieku drošība, zāļu patērētāju drošība, vides risks un iedarbīgums šajā pārvērtēšanas procedūrā netika izvērtēti.

Ierobežojumu periodi liellopiem (gaļai un pienam) un cūkām ir jāpielāgo attiecīgi ieteiktajam, lai nodrošinātu patērētāju drošību.

Subkutāno injicēšanu vairs nedrīkst ieteikt liellopiem un cūkām, jo izdalīšanās kinētika no injekcijas vietas nav zināma un var būt ierobežojoša.

Zāļu aprakstā ir jāievieto brīdinājums, kurā norādīts, ka ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Šajās procedūrās vispārējā zāļu ieguvumu un riska attiecība tika uzskatīta par pozitīvu, ņemot vērā ieteiktās izmaiņas zāļu aprakstā (skatīt III pielikumu).

Pamatojums zāļu apraksta, marķējuma un lietošanas instrukcijas izmaiņām

Tā kā:

- ņemot vērā atlieku izdalīšanās datus liellopiem un cūkām, *CVMP* uzskatīja, ka ierobežojumu periodi liellopiem (gaļai un pienam) un cūkām ir jāmaina, lai nodrošinātu patērētāju drošību;
- neesot pieejamiem atlieku izdalīšanās datiem par subkutānu injicēšanu, *CVMP* uzskatīja, ka norāde par subkutānu injicēšanu liellopiem un cūkām ir jāizņem no zāļu apraksta;
- atkārtots ārstēšanas kurss noteiktā laika posmā, visticamāk, radīs gentamicīna uzkrāšanos aknās, nierēs un, iespējams, injekcijas vietās ārstētiem dzīvniekiem, *CVMP* uzskatīja, ka zāļu aprakstā ir jāievieto brīdinājums, ka ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa;

- *CVMP* uzskatīja, ka šajā procedūrā kopējā zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām bija pozitīva, ņemot vērā zāļu aprakstam veiktos grozījumus;

CVMP ieteica reģistrācijas apliecību variācijas gentamicīnu saturošām veterinārajām zālēm kā šķīdumam injekcijām liellopiem un cūkām (I pielikums), lai grozītu zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas instrukciju atbilstoši ieteiktajām izmaiņām zāļu aprakstā, kā norādīts III pielikumā.

III pielikums

**Zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas
atbilstošu punktu izmaiņas**

A. I pielikumā minētajām zālēm *Agent 50 mg/ml* (reģistrācijas apliecības īpašnieks: *Fatro S.p.A.*)

Ja maksimālā kopējā deva, kā ieteikts zāļu aprakstā, nepārsniedz 12 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas liellopiem un cūkām, ir jāizmanto tālāk norādītais formulējums.

Zāļu apraksts

4.9 Devas un lietošanas veids

Dzēst, kur iespējams, jebkādas atsaucis uz subkutānu injicēšanu teļiem un sivēniem.

Cūkām neievadīt vairāk par 1 ml vienā injekcijas vietā.

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

4.11 Ierobežojumu periods(i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Teļi:

Intramuskulāra injicēšana vai intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 103 dienas.

Sivēni:

Gaļa un blakusprodukti: 66 dienas.

Marķējums:

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Dzēst, kur iespējams, jebkādas atsaucis uz subkutānu injicēšanu teļiem un sivēniem.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Teļi:

Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 103 dienas.

Sivēni:

Gaļa un blakusprodukti: 66 dienas.

Lietošanas instrukcija:

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Dzēst, kur iespējams, jebkādas atsaucis uz subkutānu injicēšanu teļiem un sivēniem.

Cūkām neievadīt vairāk par 1 ml vienā injekcijas vietā.

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Teli:

Intramuskulāra injicēšana vai intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 103 dienas.

Sivēni:

Gaļa un blakusprodukti: 66 dienas.

B. I pielikumā minētajām zālēm Genta-ject 10 % (reģistrācijas apliecības īpašnieks: Dopharma Research B.V.)

Ja liellopi un/vai cūkas jau ir apstiprināti (-as) kā mērķa sugas un norādīts, ka maksimālā kopējā deva, kā noteikts zāļu aprakstā, nepārsniedz 12 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas liellopiem un 50 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas cūkām, ir jāizmanto tālāk norādītais formulējums attiecībā uz saistošajām sugām.

Zāļu apraksts

4.9 Devas un lietošanas veids

Dzēst, kur iespējams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem un cūkām.

Cūkām neievadīt vairāk par 50 mg gentamicīna vienā injekcijas vietā.

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

4.11 Ierobežojumu periods(i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana vai intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 139 dienas.

Cūkas:

Gaļa un blakusprodukti: 146 dienas.

Marķējums:

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Dzēst, kur iespējams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem un cūkām.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 139 dienas.

Cūkas:

Gaļa un blakusprodukti: 146 dienas.

Lietošanas instrukcija:

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIĒKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Dzēst, kur iespējams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem un cūkām.

Cūkām neievadīt vairāk par 50 mg gentamicīna vienā injekcijas vietā.

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana vai intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 139 dienas.

Cūkas:

Gaļa un blakusprodukti: 146 dienas.

C. I pielikumā minētajām zālēm *Gentavall 5 mg/ml* (reģistrācijas apliecības īpašnieks: Mevet S.A.U.)

Ja maksimālā kopējā deva, kā ieteikts zāļu aprakstā, nepārsniedz 5 mg gentamicīna bāzes vienai cūkai, ir jāizmanto tālāk norādītais formulējums.

Zāļu apraksts

4.11 Ierobežojumu periods(i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Sivēni:

Gaļa un blakusprodukti: 44 dienas.

Marķējums:

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ
--

Sivēni:

Gaļa un blakusprodukti: 44 dienas.

Lietošanas instrukcija:

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Sivēni:

Gaļa un blakusprodukti: 44 dienas.

D. I pielikumā minētajām zālēm *Gentaveto-5 (50 mg/ml)* (reģistrācijas apliecības īpašnieks: *V.M.D. n.v.*)

Ja maksimālā kopējā deva, kā ieteikts zāļu aprakstā, nepārsniedz 50 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas cūkām, ir jāizmanto tālāk norādītais formulējums.

Zāļu apraksts

4.9 Devas un lietošanas veids

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

Cūkām neievadīt vairāk par 1 ml vienā injekcijas vietā.

4.11 Ierobežojumu periods(i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Cūkas:

Gaļa un blakusprodukti: 146 dienas.

Marķējums:

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Cūkas:

Gaļa un blakusprodukti: 146 dienas.

Lietošanas instrukcija:

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIĒKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

Cūkām neievadīt vairāk par 1 ml vienā injekcijas vietā.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Cūkas:

Gaļa un blakusprodukti: 146 dienas.

E. I pielikumā minētajām zālēm *Gentamicin Bremer Pharma* (reģistrācijas apliecības īpašnieks: *Bremer Pharma GmbH*)

Ja maksimālā kopējā deva, kā ieteikts zāļu aprakstā, nepārsniedz 80 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas liellopiem, ir jāizmanto tālāk norādītais formulējums.

Zāļu apraksts

4.9 Devas un lietošanas veids

Dzēst, ja piemērojams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem.

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

4.11 Ierobežojumu periods(i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana vai intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 228 dienas.

Marķējums:

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Dzēst, ja piemērojams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 228 dienas.

Lietošanas instrukcija:

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIĒKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Dzēst, ja piemērojams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem.

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana vai intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 228 dienas.

F. Visām citām I pielikumā minētajām zālēm, kuru kopējā ieteiktā deva nepārsniedz 24 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas liellopiem un 50 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas cūkām

Ja liellopi un/vai cūkas jau ir apstiprināti(-as) kā mērķa sugas un norādīts, ka maksimālā kopējā gentamicīna deva, kā noteikts zāļu aprakstā, nepārsniedz 24 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas liellopiem un 50 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas cūkām, ir jāizmanto tālāk norādītais formulējums attiecībā uz attiecīgajām sugām.

Zāļu apraksts

4.9 Devas un lietošanas veids

Dzēst, kur iespējams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem un cūkām.

Zālēm ar stiprumu līdz 50 mg gentamicīna uz vienu ml: cūkām neievadīt vairāk par 1 ml vienā injekcijas vietā.

Zālēm ar stiprumu, kas pārsniedz 50 mg gentamicīna uz vienu ml: cūkām neievadīt vairāk par 50 mg gentamicīna vienā injekcijas vietā.

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

4.11 Ierobežojumu periods(i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana vai intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 192 dienas.

Cūkas:

Gaļa un blakusprodukti: 146 dienas.

Marķējums:

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Dzēst, kur iespējams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem un cūkām.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 192 dienas.

Cūkas:

Gaļa un blakusprodukti: 146 dienas.

Lietošanas instrukcija:

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIĒKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Dzēst, kur iespējams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem un cūkām.

Zālēm ar stiprumu līdz 50 mg gentamicīna uz vienu ml: cūkām neievadīt vairāk par 1 ml vienā injekcijas vietā.

Zālēm ar stiprumu, kas pārsniedz 50 mg gentamicīna uz vienu ml: cūkām neievadīt vairāk par 50 mg gentamicīna vienā injekcijas vietā.

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana vai intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 192 dienas.

Cūkas:

Gaļa un blakusprodukti: 146 dienas.

G. I pielikumā minētajām zālēm, kuru kopējā ieteiktā deva ir no 24 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas līdz 50 mg gentamicīna bāzes uz kg ķermeņa masas liellopiem

Zāļu apraksts

4.9 Devas un lietošanas veids

Dzēst, ja piemērojams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem.

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

4.11 Ierobežojumu periods(i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana vai intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 214 dienas.

Marķējums:

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Dzēst, ja piemērojams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 214 dienas.

Lietošanas instrukcija:

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIĒKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Dzēst, ja piemērojams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem.

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana vai intravenoza injicēšana: gaļa un blakusprodukti: 214 dienas.

H. I pielikumā minētajām zālēm, kurām laktējošas govīs jau ir apstiprinātas kā mērķa sugas

Zāļu apraksts

4.9 Devas un lietošanas veids

Dzēst, ja piemērojams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem.

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

4.11 Ierobežojumu periods(i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana vai intravenoza injicēšana:

Gaļa un blakusprodukti: *kā ieteikts iepriekš attiecīgajā III pielikuma punktā.*

Piens: 7 dienas.

Marķējums:

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)
--

Dzēst, ja piemērojams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ
--

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana, intravenoza injicēšana:

Gaļa un blakusprodukti: *kā ieteikts iepriekš attiecīgajā III pielikuma punktā.*

Piens: 7 dienas.

Lietošanas instrukcija:

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Dzēst, ja piemērojams, jebkādas atsauces uz subkutānu injicēšanu liellopiem.

Nākamās injekcijas veikt citās injekcijas vietās.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Tā kā gentamicīns uzkrājas aknās, nierēs un injekcijas vietā, ierobežojumu perioda dzīvnieku produkcijas izmantošanā laikā jāizvairās no jebkāda atkārtota ārstēšanas kursa.

Liellopi:

Intramuskulāra injicēšana vai intravenoza injicēšana:

Gaļa un blakusprodukti: *kā ieteikts iepriekš attiecīgajā III pielikuma punktā.*

Piens: 7 dienas.