

## **Anness I**

**Lista ta' ismijiet, għamla farmaċewtika, qawwiet tal-prodotti mediċinali veterinarji, speċijiet ta' annimali, mnejn jingħata, applikanti/detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq fl-Istati Membri**

<b>Stat Membru tal-UE/ŻEE</b>	<b>Applikant/Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq</b>	<b>Isem</b>	<b>INN</b>	<b>Qawwa</b>	<b>Għamla Farmaċewtika</b>	<b>Speċijiet ta' animali</b>	<b>Mnejn jingħata</b>
L-Awstrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, għoġġiela, ħnieżer, mħaħar, klieb, qtates	SC (subcutaneous, għoti taħt il- ġilda), IM (intramuscular, għoti ġol- muskoli), IV (intravenous, għoti ġol-vini) bil-mod
Il-Belġju	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, żwiemel, klieb, qtates	SC (subcutaneous, għoti taħt il- ġilda), IM (intramuscular, għoti ġol- muskoli), IV (intravenous, għoti ġol-vini) bil-mod
Il-Belġju	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	ħnieżer	IM

Il-Belġju	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat (għoġġiela)	IM
Il-Bulgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор  GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, klieb, qtates	IM, SC, IV
Il-Bulgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор  GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicin	40 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, klieb, qtates	IM, SC, IV
Il-Bulgarija	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100  GENTA-100	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, għoġġiela, ħnieżer	IM
Il-Bulgarija	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор /  GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamicin	40 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, ħnieżer, klieb, qtates	IM, SC
Il-Kroazja	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicin	80 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, żwiemel li ma jipproċudux ikel, ħnieżer, klieb, qtates	IM (frat, ħnieżer), IV (żwiemel), SC (klieb, qtates)

Il-Kroazja	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicin	80 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, żwiemel, klieb, qtates	IM, SC
Ċipru	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT, 50 mg/ml, solution for injection for calves and piglets up to one month old.	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat u qżieqez sa età ta' xahar	IM, SC, IV bil- mod
Ċipru	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamicin	85.0 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, klieb, qtates	IM, SC, IV bil- mod
Ir- Repubblika Ċeka	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, mħaħar u qżieqez fl-età ta' xahar	IM, SC, IV bil- mod
Ir- Repubblika Ċeka	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicin	81 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, ħnieżer, klieb	IM, IV
L-Estonja	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, żwiemel	IM

L-Estonja	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer	IM
L-Estonja	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, klieb	IM, IV, SC
L-Estonja	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, klieb	IM, IV
Franza	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicin	40000 UI/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, klieb, qtates	IM, IV
Franza	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicin	40000 UI/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela	IM, IV
Franza	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicin	40000 UI/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, klieb, qtates	IM, IV

Franza	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicin	50000 UI/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, qzieqez	IM
Il-Ġermanja	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, klieb, żwiemel iddikjarati bħala mhux intiżi għall- qatla għall- konsum mill- bniedem, klieb, qtates	IM, IV, SC
Il-Ġermanja	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, klieb, żwiemel iddikjarati bħala mhux intiżi għall- qatla għall- konsum mill- bniedem, klieb, qtates	IM, IV, SC
Il-Ġermanja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, klieb, żwiemel iddikjarati bħala mhux intiżi għall- qatla għall- konsum mill- bniedem, klieb, qtates	IM, IV, SC

Il-Ġermanja	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, klieb, żwiemel iddikjarati bħala mhux intiżi għall- qatla għall- konsum mill- bniedem, klieb, qtates	IM, IV, SC
Il-Ġermanja	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, klieb, żwiemel iddikjarati bħala mhux intiżi għall- qatla għall- konsum mill- bniedem, klieb, qtates	IM, IV, SC
Il-Ġermanja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicin	85 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, klieb, żwiemel iddikjarati bħala mhux intiżi għall- qatla għall- konsum mill- bniedem, klieb, qtates	IM, IV, SC
Il-Ġermanja	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, klieb, qtates	IM, IV, SC

Il-Ġermanja	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, klieb, qtates, għasafar domestiċi	IM, IV, SC
Il-Greċja	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, klieb, qtates	IM
Il-Greċja	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, ħnieżer, klieb	IM
L-Ungerija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, klieb	frat, ħnieżer: IM klieb: IM jew SC
L-Irlanda	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	IM
L-Italja	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, qzieqez (fl-ewwel xahar tal-ħajja)	IM, SC, IV bil- mod



L-Italja	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, qżieqez (fl-ewwel xahar tal-ħajja)	IM, SC, IV bil- mod
L-Italja	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, qżieqez, klieb, qtates	IM, IV, endo peritoneali
Il-Latvja	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, żwiemel, klieb, qtates	IM, IV, SC
Il-Latvja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicin	85 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, żwiemel, klieb, qtates	IM, IV, SC
Il-Latvja	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, żwiemel, kleib, qtates	IM, IV, SC
Il-Latvja	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, żwiemel, klieb	IM, IV, SC

Il-Latvja	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimethoprim sulfat gentamicin sulfadi- methoxinum	40 mg/ml 30 mg/ml  200 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, żwiemel, klieb, qtates	IM
Il-Latvja	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, klieb, qtates	IM, SC, IV bil- mod
Il-Latvja	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, kleieb	IM, SC, IV bil- mod
Il-Latvja	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, żwiemel, kleieb, qtates	IM, SC, IV bil- mod
Il-Litwanja	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, żwiemel, klieb, qtates	IM, IV, SC
Il-Litwanja	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, għoġġiela, ħnieżer, qżieqez, żwiemel, klieb, qtates	IM, IV, SC

Il-Litwanja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicin	85 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, għoġġiela, ħnieżer, qżieqeż li qegħdin jinfatmu (weaners), żwiemel, mħaħar, klieb, qtates	IM, IV, SC
Il-Litwanja	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiauléms	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, għoġġiela, ħnieżer	IM
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela sa età ta' 13-il ġimgħa	IM
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimethoprim gentamicin sulfa- dimethoxin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer	IM
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicin	40 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, għoġġiela, ħnieżer, qżieqeż	IM, IV bil-mod

Il-Portugall	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamicin	40 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, żwiemel, klieb, qtates	IM, IV bil-mod
Il-Portugall	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer, klieb, qtates	IM, SC (klieb biss)
Il-Portugall	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	gentamicin	40 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat (għoġġiela), ħnieżer (qzieqez), għasafar (flieles, dundjani), klieb, qtates	IM, IV bil-mod
Ir-Rumanija	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Għoġġiela, qzieqez, klieb, qtates	IM
Ir-Rumanija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat, ħnieżer	IV, IM, SC

Ir-Rumanija	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, ħnieżer, klieb, qtates	IM, IV bil-mod, SC
Is-Slovakkja	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjoni	Għoġġiela u qżieqeż fl-ewwel xahar tal-ħajja, żwiemel iddikjarati bħala mhux intiżi għall-qatla għall-konsum mill-bniedem	IM, SC, IV bil-mod
Is-Slovenja	KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto Slovenia	GENTAMICIN KRKA 80 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	gentamicin	80 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat, ħnieżer, klieb, qtates	IM
Spanja	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicin	40 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat (għoġġiela sa 250 kg), żwiemel li ma jipproduċux ikel	IM, IV bil-mod
Spanja	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamicin	40 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat (għoġġiela sa 250 kg), żwiemel li ma jipproduċux ikel, klieb, qtates	IM, IV bil-mod

Spanja	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicin	40 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat (għoġġiela sa 250 kg), żwiemel li ma jipproduċux ikel, klieb, qtates	IM, IV bil-mod
Spanja	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicin	40 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat (għoġġiela sa 250 kg), żwiemel li ma jipproduċux ikel, klieb, qtates	IM, IV bil-mod
Spanja	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicin	80 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat (għoġġiela sa 250 kg), żwiemel li ma jipproduċux ikel, klieb, qtates	IM, IV bil-mod
Spanja	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicin	40 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat (għoġġiela sa 250 kg), żwiemel li ma jipproduċux ikel, klieb, qtates	IM, IV bil-mod
Spanja	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamicin	60 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat (għoġġiela sa 250 kg), żwiemel li ma jipproduċux ikel, klieb	IM, IV bil-mod

Spanja	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicin	40 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat (għoġgiela sa 250 kg), ħnieżer (ħnieżer tal-ħalib), żwiemel mhux intiżi għall- konsum mill- bniedem, klieb, qtates	IM, IV bil-mod
Spanja	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat (sa età ta' 13-il ġimgħa)	IM
Spanja	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat (sa età ta' 13-il ġimgħa)	IM
Spanja	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamicin	5 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Qżieqeż, klieb, qtates	IM
Spanja	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicin	50 mg/ml	soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat (għoġgiela sa 250 kg)	IM, IV bil-mod

In-Netherlands	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicin	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat sa età ta' 13-il ġimgħa	IM
----------------	--	----------------	------------	-----------	-----------------------------	------------------------------	----



## **Anness II**

### **Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emendar tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott**

# **Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika tal-prodotti mediċinali veterinarji li fihom gentamicin li huma pprezentati bħala soluzzjonijiet għall-injezzjoni li għandhom jingħataw lill-frat u lill-ħnieżer(ara l-Anness I)**

## **1. Introduzzjoni**

Gentamicin hu antibiotiku aminoglycoside indikat għall-kura ta' varjetà ta' infezzjonijiet batterjali. Normalment hu jintuża bħala l-melħ tas-sulfat. F'mediċina veterinarja, gentamicin prinċipalment jintuża bħala soluzzjoni għall-injezzjoni għall-frat, il-ħnieżer, iż-żwiemel, il-qtates u l-klieb.

Wara applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq lill-Aġenzija Federali Belġjana għall-Mediċini u l-Prodotti tas-Saħħa, skont l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE kif emendata, jiġifieri, applikazzjoni ġenerika, deher li ma għet iġġenerata ebda data ta' residwu speċifika għal xi prodott b'apport tal-perjodi ta' tiżmim tal-laħam tal-frat u l-ħnieżer u l-ġewwieni tal-annimal għall-prodott ta' referenza Genta 100 mg/ml, kif awtorizzat fil-Ġermanja. Waqt li ntużat id-data disponibbli fis-CVMP EPMAR għal gentamicin (EMA/MRL/803/01)<sup>1</sup>, ma kienx possibbli għall-Belġju li jikkonferma li l-perjodi tal-irtirar ta' 95 jum għall-frat u 60 jum għall-ħnieżer huma siguri. Barra minn hekk, id-data disponibbli fil-Belġju għall-prodotti komparabbli tindika b'mod ċar li l-livelli ta' residwi jistgħu jkunu 'l fuq mil-limiti massimi ta' residwi (MRLs) fil-perjodi ta' tiżmim proposti. Għalhekk, il-Belġju kkunsidra li s-sikurezza tal-konsumatur mhijiex żgurata mill-perjodi ta' tiżmim stabbiliti għall-prodott ta' referenza Genta 100 mg/ml (detentur għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH): CP-Pharma) u konsegwentament, għall-prodott ġeneriku tagħha Emdogent 100 (applikant: Emdoka).

Il-Belġju nnota wkoll li hemm perjodi ta' tiżmim approvati differenti għall-frat u l-ħnieżer għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom gentamicin li huma pprezentati bħala soluzzjonijiet għall-injezzjoni madwar l-Unjoni Ewropea, eż, minn 28 jum sa 210 jum għal-laħam tal-frat u l-ġewwieni tal-annimal, minn 2 sa 7 ijiem għall-ħalib tal-frat, b'xi wħud mill-prodotti li jiddikjaraw "tużahx f'baqar li l-ħalib tagħhom hu intiż għall-konsum mill-bniedem"; u minn 28 jum sa 150 jum għal-laħam tal-ħnieżer u l-ġewwieni tal-annimal.

Għalhekk, fit-8 ta' Jannar 2016, il-Belġju beda proċedura skont l-Artikolu 35 tad-Direttiva 2001/82/KE għall-prodotti mediċinali veterinarji li fihom gentamicin li huma pprezentati bħala soluzzjonijiet għall-injezzjoni li għandhom jingħataw lill-frat u lill-ħnieżer. Il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu Veterinarju (CVMP) intalab biex jeżamina mill-ġdid id-data kollha disponibbli dwar it-tnaqqis ta' residwu u jirrakkomanda perjodi ta' l-irtirar għall-frat (laħam u ħalib) u l-ħnieżer.

## **2. Diskussjoni tad-data disponibbli**

### **Tnaqqis ta' residwu fil-laħam tal-frat u l-ġewwieni tal-annimal**

Fl-istudju kollha pprezentati dwar it-tnaqqis ta' residwu, gentamicin intuża bħala soluzzjoni milwiema injetabbli u ngħata ġol-muskoli.

Ġie pprezentat studju konformi mal-GLP fl-għoġġiela dwar il-prodott Aagent 50 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni (MAH: Fatro). It-tfassil tal-istudju hu konformi mal-istandards attwali. L-istudju involva għoġġiela ta' età inqas minn xahar. Gruppi ta' 5 annimali ġew ikkurati b'doża ta' 4 mg/kg piż tal-ġisem (bw) darba kuljum għal 3 ijiem, u nqatlu f'jiem 30, 40, 50, 60, 70, 80 u 90 wara l-aħħar għotja. Il-kliwi, il-fwied, ix-xaħam, il-muskoli u s-sit ta' injezzjoni (il-qalba u madwarha) ġew analizzati bl-użu

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

ta' metodu HPLC/MS-MS validat. L-analizi tar-riżultati għal kull tessut twassal għal perjodu tal-irtirar massimu ta' 103 ijiem, li jirrelata mat-tnaqqis ta' residwu fil-fwied, u li jinkiseb permezz tal-metodu statistiku skont in-nota tas-CVMP għal gwida dwar l-approċċ lejn l-armonizzazzjoni tal-perjodi ta' tiżmim (EMA/CVMP/036/95)<sup>2</sup>.

Il-prodott Aagent 50 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni ġie ttestjat ukoll fi studji ta' tnaqqis fil-frat adulti. Dan l-istudju hu konformi mal-GLP u hu kkunsidrat mill-MAH (Fatro) bħala studju preliminarju. Ma sar kampjunar ta' ebda sit ta' injezzjoni ta' kontroll tal-madwar. Ir-residwu kkalkulat (gentamicin) ma kienx ir-residwu indikatur stabbilit, u l-limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ) tal-metodu HPLC-MS/MS kien daqs l-MRL għall-muskoli u x-xaħam. Ma ġiet ipprezentata ebda data ta' stabbiltà. L-istudju involva gruppi ta' 4 animali li rċievew doża ta' 4 mg/kg bw darba kuljum għal 5 ijiem, u li nqatlu f'jiem 21, 35, 49 u 70 wara l-aħħar għotja. Ġew analizzati l-kliewi, il-fwied, ix-xaħam, il-muskoli u s-sit ta' injezzjoni. F'jum 70, l-aħħar punt għat-teħid tal-kampjuni, il-koncentrazzjoni ta' gentamicin xorta qabżet l-MRLs fil-kampjuni kollha tal-fwied u l-kliewi, b'xi valuri li ammontaw għal aktar minn darbtejn l-MRL attwali fil-kliewi u aktar minn 3 darbiet ta' dak fil-fwied. Ebda perjodu tal-irtirar affidabbli ma ġie stabbilit minn din id-data.

Ġie pprovdut studju konformi mal-GLP li sar b'Gentamicina 4 % solucjon inyectabile (applikabbli għal Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetesan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml u Purmicina 40 mg/ml (MAHs: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven u Cenavisa)). L-istudju jissodisfa l-istandards attwali, għalkemm ix-xaħam u l-muskoli (minbarra s-sit ta' injezzjoni) ma ġewx analizzati. Madankollu, fid-dawl tad-data ġenerali disponibbli dwar it-tnaqqis ta' residwu f'gentamicin, hu magħruf li x-xaħam u l-muskoli (minbarra l-muskolu tas-sit ta' injezzjoni) mhumiex tessuti ta' limitazzjoni. L-animali rreġistrati kienu għoġġiela tal-ixtarr ta' 6-7 xhur. Gruppi ta' 4 animali ġew ikkurati b'doża ta' 4 mg/kg bw kull 12-il siegħa għal 3 ijiem, u nqatlu f'jiem 80, 100, 130, u 170 wara l-aħħar għotja. Il-kliewi, il-fwied u s-sit ta' injezzjoni (il-qalba u madwarha) ġew analizzati bl-użu ta' metodu HPLC/MS-MS validat. L-analizzjiet tar-riżultati għal kull tessut iwasslu għal perjodu tal-irtirar massimu ta' 192 jum, li jirrelata ma' tnaqqis ta' residwu fil-fwied u li jiġi kkalkulat b'metodu ta' statistika.

Ġie pprezentat studju ieħor fuq l-għoġġiela fir-rigward tal-prodott Vetrigen (MAH: Ceva Sante Animale), iżda mhuwiex konformi mal-GLP. L-istudju jikkonċerna animali mhux tal-ixtarr li jiżnu madwar 50-60 kg. Gruppi ta' 3 animali biss ġew ikkurati b'doża ta' 4 mg/kg bw kull 12-il siegħa għal 4.5 ijiem (9 injezzjonijiet), u nqatlu f'jiem 15 u 60 wara l-aħħar għotja. Il-kliewi, il-fwied, ix-xaħam, il-muskoli u s-sit ta' injezzjoni, mingħajr ebda kampjun tal-madwar ta' kontroll, ġew analizzati bl-użu ta' metodu mikrobijoloġiku, u m'hemm ebda data ta' validazzjoni adegwata disponibbli dwarhom. Fl-aħħar punt ta' qatla, jiġifieri jum 60, il-livelli ta' residwu kienu taħt l-MRL fil-fwied u l-kliewi, iżda ma tista' tinstilet ebda konklużjoni deċiżiva dwar dan għax-xaħam, il-muskoli u b'mod partikolari, is-sit ta' injezzjoni, peress li l-limitu tas-sensittività relatat kien darbtejn tal-MRL. B'mod ġenerali, ma jistax jiġi derviat perjodu tal-irtirar minn dan l-istudju.

Ġie pprovdut studju konformi mal-GLP li sar b'Genta-ject 10 % (MAH: Dopharma). L-istudju jissodisfa l-istandards attwali, għalkemm il-metodu analitiku kien mikrobijoloġiku u ma ttieħed ebda kampjun tas-sit ta' injezzjoni tal-madwar ta' kontroll (min-naħa l-oħra, ġew analizzati żewġ siti ta' injezzjoni għal kull animal, waħda fuq kull naħa). L-assaġġ mikrobijoloġiku ġie vvalidat b'mod xieraq. L-animali rreġistrati kienu għoġġiela mhux tal-ixtarr ta' madwar 3 xhur, u hu rrappurtat li matul l-istudju, ingħataw għalf solidu. Gruppi ta' 4 animali ġew ikkurati b'doża ta' 2 mg/kg bw kull 12-il siegħa għal 3 ijiem, u nqatlu f'jiem 76, 90, 104, u 126 wara l-aħħar għotja. Ġew analizzati l-kliewi, il-fwied, il-muskoli, ix-xaħam u s-sit ta' injezzjoni. Ma setax jiġi applikat il-metodu ta' statistika għax, għat-tessuti

<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)

kollha li jittiekle, kien hemm disponibbli numru insufficjenti ta' punti ta' data. L-użu tal-metodu alternattiv, applikat għad-data fil-kliwi, u b'margini ta' sigurtà ta' 10 %, iwassal għal perjodu tal-irtirar ta' 139 jum.

Il-prodotti Forticine Solution 1 % u 4 % (MAH: Vetoquinol), ġew investigati fi studju wieħed ewlieni b'fokus fuq il-kliwi, il-fwied u l-muskoli, u bl-użu tas-soluzzjoni 1 %, u fi studju konfermatorju bl-użu tas-soluzzjoni 4 %, wara turija tal-bijoeqwivalenza tal-plażma għall-qawwa 1 %, u fejn ġie analizzat biss is-sit ta' injezzjoni. Fiż-żewġ studji, kienu involuti għoġġiela ta' età massima ta' 1.5 xhur, x'aktarx mhux tal-ixtarr. L-istudji kienu jew mhux konformi mal-GLP, jew bl-istatus mhux magħruf.

Fl-istudju ewlieni, id-doża mogħtija kienet ta' 4 mg/kg bw darba, segwita minn tliet injezzjonijiet ta' 2 mg/kg bw kull 12-il siegħa. Il-metodu analitiku uża kromatografija likwidu-likwidu b'ditezzjoni fluworometrika iżda d-data li turi l-validità tal-metodu ma kinitx disponibbli, ġew issorveljati biss 3 minn 4 komponenti tar-residwu indikati ta' gentamicin rakkomandati. Kienu involuti biss żewġ animali ma' kull ħin ta' qatla (14-il siegħa, 7 ijiem, 14-il jum, 28 jum). Minħabba LLOQ li mhuwiex ċar u li hu possibbilment oġġla mill-MRLs rispettivi, ebda konklużjoni ma tista' tinstilet dwar ir-residwi fil-muskoli u l-fwied. Fil-kliwi, fl-aħħar punt ta' żmien, jiġifieri, 28 jum wara l-aħħar għotja, il-koncentrazzjonijiet kollha tar-residwu kienu taħt il-valur MRL attwali, għalkemm huma baqgħu relattivament qrib tal-MRL (680 u 700 µg/kg). B'mod ġenerali, ma jistax jiġi derivat perjodu tal-irtirar minn dan l-istudju.

Fl-istudju tas-sit ta' injezzjoni u konfermatorju, ma ttiehed ebda kampjun tal-madwar ta' kontroll iżda ntużaw 3 siti ta' injezzjoni għal kull animal, f'6 animali. Id-doża li rċivew kienet ta' 3 mg/kg bw kull 8 sigħat għal 3 ijiem. Il-metodu analitiku kien assaġġ batterjologiku li għalih ma kien hemm ebda data ta' validazzjoni xierqa disponibbli, b'LLOQ ta' 100 µg/kg, jiġifieri, id-doppju tal-MRL applikabbli attwali (50 µg/kg għall-muskoli). Għal dik ir-raġuni, mhuwiex possibbli li jintuża l-istudju biex jintwera perjodu tal-irtirar sigur, minkejja l-fatt li ma nstab ebda residwu oġġla mil-limitu tas-sensittività ta' 100 µg/kg.

Sar studju ieħor GLP kemm dwar il-frat kif ukoll dwar il-ħnieżer li sar b'Gentamicin 40 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni (MAH: Vetprom), bl-użu ta' immunoassaġġ relatat mal-enzimi bħala l-metodu analitiku. L-istudju mhuwiex ipprovdut bħala rapport sħiħ iżda bħala sommarju. Ebda data ta' validazzjoni sħiħa mhi disponibbli. Tnaqqis tar-residwi ġie segwit biss fil-kliwi u fil-fwied, b'mod partikolari s-sit ta' injezzjoni ma ġie analizzat. Kienu involuti biss żewġ animali għal kull punt ta' qatla. L-istudju sar fi frat tal-ixtarr (350-380 kg). Id-doża mogħtija kienet ta' 4 mg/kg bw f'intervall ta' 12-il siegħa fl-ewwel jum, u wara, f'intervalli ta' 24 siegħa, sal-ħames jum inkluż. Gruppi ta' frat inqatlu 60, 70, 80 u 90 jum wara l-aħħar għotja. F'jum 80, kemm ir-residwi fil-kliwi kif ukoll dawk fil-fwied jaqgħu taħt l-MRL. Madankollu, fid-dawl tan-nuqqasijiet tal-istudju, ma setax jiġi derivat perjodu ta' rtirar affidabbli minn dan l-istudju.

F'rapporti ta' valutazzjoni ta' tiġdid kif ivvalutat mill-NCA Belġjana, ġie identifikat studju li jappoġġa l-perjodu ta' tiżmim għal Genta-kel 5 % fl-għoġġiela (MAH: Kela). Ebda rapport ta' studju sħiħ u rapport ta' validazzjoni tal-metodu analitiku mhu disponibbli. L-istatus GLP tal-istudju mhuwiex magħruf. L-istudju jinvolvi għoġġiela mhux tal-ixtarr ta' età ta' 8-11-il ġimgħa, li rċivew 3 mg/kg bw gentamicin darbtejn kuljum għal

3 ijiem konsekuttivi. L-animali nqatlu f'jiem 4, 11, 20, u 89 wara l-aħħar għotja, fi gruppi ta' 4 sa 5. Ġew analizzati l-kliwi, il-fwied, ix-xaħam, il-muskoli u s-sit tal-injezzjoni (b'ebda kampjun tal-madwar ta' kontroll) għal tnaqqis ta' residwu, bl-użu ta' metodu LC-MS/MS. Fl-aħħar punt ta' żmien, jiġifieri, f'jum 89, xorta nstabu residwi oġġla mill-MRL fil-fwied (2 minn kull 5 kampjuni). L-użu ta' metodu statistiku għall-evalwazzjoni tad-data tal-fwied mhuwiex ikkunsidrat bħala xieraq, peress li ma tiġix issodisfata s-suppożizzjoni tal-omoskedasticità. Għat-tessuti l-oħrajn, jista' jiġi applikat il-metodu alternattiv. Madankollu, fid-dawl tar-residwi oġġla mill-MRL fil-fwied f'jum 89, u meta jittiehed f'kunsiderazzjoni li ebda rapport ta' studju sħiħ mhu disponibbli u ebda rapport ta' validazzjoni ta' metodu analitiku mhu disponibbli, mhuwiex possibbli li jiġi derivat perjodu ta' tiżmim mill-istudju.

## Perjodi ta' tiżmim għal-laħam tal-frat u l-ġewwieni tal-annimal

B'mod ġenerali għall-ispeċijiet tal-frat, tliet studji jippermettu d-derivazzjoni tal-perjodi ta' tiżmim ta' 103 ijiem għal Aagent 50 mg/ml (MAH: Fatro), 192 jum għal Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veterans gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml u Purmicina 40 mg/ml (MAHs: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven and Cenavisa), u 139 jum għal Genta-ject 10 % (MAH: Dopharma).

Mhuwiex xieraq li d-data ta' residwu titħallat flimkien sabiex jiġi kkalkulat perjodu ta' tiżmim ġenerali għall-prodotti kollha peress li fl-istudji, ġew applikati korsijiet ta' dożaġġ differenti.

Huwa kkunsidrat li l-perjodi ta' tiżmim ta' 103, 192 u 139 jum għandhom jiġu applikati għall-prodotti speċifiċi msemmija hawn fuq użati fl-istudji korrispondenti, diment li l-kors ta' dożaġġ rakkomandat ikun identiku għal dak applikat fl-istudju rilevanti, jew jammonta għal dożaġġ inqas jew indaqs f'termini tal-esponiment totali.

Għal dawk il-prodotti msemmija fil-paragrafu ta' hawn fuq li għandhom dozi rakkomandati massimi li jaqbzu dawk użati fl-istudji ta' residwu korrisponenti, għandu jiġi applikat l-aġħar każ ta' perjodu tal-irtirar derivat minn data ta' residwu, jiġifieri, 192 jum, diment li d-doża totali skont ir-rakkomandazzjonijiet ta' SPC ma taqbiżx id-doża totali mogħtija fl-istudju li pprovdha dan il-perjodu tal-irtirar (jiġifieri, 24 mg gentamicin bażi għal kull kg bw).

Għall-prodotti li l-istudju pprovdut ta' tnaqqis fir-residwi ma jkoprix il-kors ta' dożaġġ rakkomandat, jew għal prodotti li ma tkun ingħatat ebda data għalihom, għandu japplika l-aġħar każ ta' perjodu tal-irtirar ikkalkulat direttament minn data ta' tnaqqis ta' residwu, jiġifieri, 192 jum. Dan jirrelata ma' kors ta' dożaġġ ta' 4 mg/kg bw kull 12-il siegħa għal 3 ijiem, u volum ta' injezzjoni ta' 20 ml għal koncentrazzjoni ta' 40 mg/ml. Jista' jiġi kkunsidrat li dan il-perjodu tal-irtirar hu suffiċjenti biex ikopri differenzi fil-kompożizzjoni tal-prodott li jistgħu jhallu impatt fuq il-mudell ta' tnaqqis ta' residwu. Kwalunkwe impatt bħal dan x'aktarx jibqa' limitat fid-dawl tal-kompożizzjonijiet tal-prodott disponibbli, minħabba l-perjodu twil ħafna li matulu jseħħ it-tnaqqis, u minħabba li l-prodotti kollha kkonċernati minn dan ir-riferiment huma soluzzjonijiet milwiema. Il-perjodu tal-irtirar ta' 192 jum ma jstax jiġi applikat għal prodotti li d-doża rakkomandata totali għalihom taqbeż id-doża użata fl-istudju tar-residwi, jiġifieri, 24 mg gentamicin bażi għal kull kg bw.

Għal prodotti li d-doża totali tagħhom taqbeż dik li għaliha d-data ta' residwi affidabbli hi disponibbli (jiġifieri, għal prodotti mogħtija f'dozi ikbar minn 24 mg gentamicin bażi għal kull kg bw fil-frat), is-CVMP qabel li jstrapola perjodi ta' tiżmim ibbażati fuq prinċipji farmakokinetiċi. Dan mhuwiex approċċ standard u mhuwiex imsemmi fil-gwida tas-CVMP. Madankollu, fil-kuntest ta' din il-proċedura ta' referenza, fejn prodotti diġà huma awtorizzati u fejn data limitata ta' tnaqqis ta' residwi hi disponibbli, l-użu ta' dan l-approċċ pragmatiku ġie kkunsidrat bħala mod aċċettabbli ta' kif tinzamm id-disponibbiltà tal-prodotti mediċinali waqt li tiġi żgurata s-sigurtà tal-konsumatur. L-approċċ farmakokinetiku juża n-nofs ħajja ta' tnaqqis terminali osservata fit-tessuti, il-perjodu ta' tiżmim stabbilit abbażi tad-data, u d-doża li għandha tingħata sabiex ikun hemm lok għad-derivazzjoni tal-perjodi ta' tiżmim, skont il-formula li ġejja:

$$WP_{\dot{g}did} = WP_{qadim} + \{ \log_2(D_{\dot{g}did}/D_{qadim}) \times T_{1/2}(fa\dot{z}i\ finali) \} \text{ għall-egreb numru}$$

*Fejn:  $WP_{\dot{g}did}$  hu l-perjodu ta' tiżmim għall-prodott li għandu jiġi derivat perjodu ta' tiżmim għalih;  $WP_{qadim}$  hu l-perjodu ta' tiżmim li minnu hi proposta estrapolazzjoni;  $D_{\dot{g}did}$  hi d-doża tal-prodott li għandu jiġi derivat perjodu ta' tiżmim għalih;  $D_{qadim}$  hi d-doża tal-prodott li minnha hi proposta estrapolazzjoni;  $T_{1/2}(fa\dot{z}i\ finali)$  hi n-nofs ħajja terminali.*

Din il-kalkulazzjoni hi applikabbli sakemm il-kinetiċi tat-tnaqqis ikunu lineari u meta r-residwi jitnaqqsu taħt l-MRLs, id-distribuzzjoni tat-tessuti tkun sħiħa. In-nofs ħajja medja kkalkulata hi ta' 20.41 jum. Dan il-metodu jwassal għal perjodu ta' tiżmim estrapolat rakkomandat ta' 214-il jum ibbażat fuq id-

doża totali rakkomandata massima għal ħafna mill-prodotti kkonċernati, jiġifieri, 50 mg gentamicin bażi għal kull kg bw. Prodott wieħed biss (Gentamicin Bremer Pharma, awtorizzat fil-Latvja, MAH: Bremer Pharma) jirakkomanda doża totali oġġla, ta' 80 mg gentamicin bażi għal kull kg bw. F'dak il-każ, hu rakkomandat perjodu ta' tiżmim estrapolat ta' 228 jum.

Għandu jiġi enfasizzat li l-metodu ta' estrapolazzjoni użat hu approċċ pragmatiku bl-għan li jippreserva d-disponibbiltà tal-prodott waqt li fl-istess ħin jiżgura s-sigurtà tal-konsumatur. Huwa rikonoxxut li hemm xi incertezzi fid-data fir-rigward tan-nofs ħajja termali u l-linearità tad-doża tal-kinetiċi tat-tnaqqis, li t-tnejn huma kundizzjonijiet, li jeħtieġ li jiġu ssodisfati għal użu korrett tal-estrapolazzjoni. L-intenzjoni hi li jiġu indirizzati dawk il-prodotti kkonċernati minn din il-proċedura li d-doża rakkomandata massima tagħhom hi għolja u li ebda perjodu ta' tiżmim ma jista' jiġi stabbilit għalihom b'mod konvenzjonali bbażat fuq id-data ta' residwu. Għal prodotti li d-doża rakkomandata massima tagħhom hi taħt dik użata fl-istudji tar-residwi tal-aġar każ (24 mg gentamicin bażi ta' għal kull kg bw), l-użu ta' dan l-approċċ ta' estrapolazzjoni mhux ikkunsidrat bħala wieħed xieraq, peress li l-użu tal-aktar perjodu ta' tiżmim ikkalkulat għoli għandu l-effett li jinkorpora margini ta' sigurtà ġenerali biex ikopri n-nuqqas ta' data speċifika u adegwata.

Xi wħud mill-prodotti kkonċernati jistgħu jintużaw f'annimali ikbar fl-età milli dawk użati fl-istudji. Dan iwassal għal volumi ta' injezzjoni totali oġġla, li jista' jimplika rata ta' tnaqqis aktar baxxa minħabba l-proporzjon wiċċ/volum tal-bolus tas-sit ta' injezzjoni. Għalhekk, il-perjodi ta' tiżmim ma jistgħux jiġu estrapolati għal volumi oġġla ta' injezzjonijiet minn dawk applikati fl-istudji. Madankollu, mid-data kollha kkunsidrata, jidher, li għallinqas għal volum ta' injezzjoni sa 20 ml fl-għoġġela, is-sit ta' injezzjoni ma jillimitax it-tessuti u għalhekk, jista' jitqies li r-riskju għall-konsumatur fir-rigward tal-volumi oġġla ta' injezzjoni jibqgħu baxxi.

Il-perjodu ta' tiżmim ta' 192 jum ġie stabbilit f'annimali tal-ixtarr, madankollu l-Kumitat jikkunsidra li hu applikabbli wkoll għal għoġġela mhux tal-ixtarr. Tabilhaqq, il-prodotti kkonċernati huma għal injezzjoni parentali u għalhekk l-impatt tal-fiżjoloġija diġestiva aktarx hu limitat. Barra minn hekk, il-paragun tal-istudji ma' Aagent 50 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni (MAH: Fatro) u Genta-ject 10 % (MAH: Dopharma) juri li t-tnaqqis ta' residwu ma jsirx aktar bil-mod fl-annimali żgħar ħafna fl-età, peress li l-perjodu ta' tiżmim hu aktar baxx (103 ijiem) fl-għoġġela ta' inqas minn xahar li jirċevu sostitut tal-ħalib u suppliment solidu, milli f'għoġġela ikbar fl-età li jirċevu ikel solidu. Sa ċertu punt, dan hu kkonfermat mit-tnaqqis rapidu osservat b'Forticine Solution 1 % (MAH: Vetoquinol), li sar ukoll f'għoġġela żgħar mitmugħin b'sostitut tal-ħalib. Barra minn hekk, il-perjodu ta' tnaqqis ta' residwu hu twil għal gentamicin, u f'ħafna każijiet, se jkopri perjodu fejn l-annimali, mill-inqas, se jkun parzjalment tal-ixtarr.

### **Tnaqqis ta' residwu fil-laħam tal-ħanzir u l-ġewwieni tal-annimal**

Fl-istudji kollha pprezentati dwar it-tnaqqis ta' residwu, gentamicin intuża bħala soluzzjoni milwiema injetabbli u ngħata minn ġol-muskoli.

Hemm studju disponibbli dwar il-prodott Aagent 50 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni (MAH: Fatro). Dak l-istudju fil-qżieqez hu konformi mal-GLP, it-tfassil tiegħu hu konformi mal-istandards attwali. Il-qżieqez li ntuzaw kienu ta' inqas minn xahar. Gruppi ta' 5 annimali kienu kkurati b'doża ta' 4 mg/kg bw darba kuljum għal 3 ijiem, u nqatlu f'jiem 30, 40, 50 u 60 wara l-aħħar għotja. Il-kliewi, il-fwied, il-ġilda u x-xaħam, il-muskoli u s-sit ta' injezzjoni (il-qalba u madwarha) ġew analizzati bl-użu ta' metodu HPLC/MS-MS validat. L-analiżi tar-riżultati għal kull tessut iwasslu għal perjodu ta' tiżmim massimu ta' 66 jum, li jirrelata ma' tnaqqis ta' residwu fil-ġilda u x-xaħam u fis-sit ta' injezzjoni u li jinkiseb bl-użu tal-metodu ta' kalkolu alternattiv.

Il-prodott Aagent 50 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni ġie ttestjat ukoll fi studji ta' tnaqqis fil-ħnieżer adulti. Dan l-istudju hu konformi mal-GLP u hu kkunsidrat mill-MAH (Fatro) bħala studju preliminarju. Ma ġie analizzat ebda kampjun tal-madwar tas-sit ta' injezzjoni ta' kontroll. Ma ġie analizzat ebda

kampjun ġilda u xaħam, minħabba li x-xaħam biss ġie kkampjunat. Ir-residwu kkalkulat, gentamicin, ma kienx ir-residwu indikatur, u l-LLOQ tal-metodu HPLC-MS/MS kien daqs l-MRL għall-muskoli u x-xaħam. Ma ġiet ipprezentata ebda data ta' stabbiltà. Gruppi ta' 4 ħnieżer adulti li kienu qed jirċievu doża ta' 4 mg/kg bw darba kuljum għal 5 ijiem, inqatlu f'jiem 7, 21, 35, u 49 wara l-aħħar għotja, u ġew analizzati l-kliewi, il-fwied, ix-xaħam, il-muskoli u s-sit ta' injezzjoni. F'jum 49, l-aħħar punt ta' kampjun, il-livelli tal-kliewi u tal-fwied kienu 'l fuq mill-MRLs fil-kampjuni kollha, b'xi valuri li kienu aktar mid-doppju tal-MRL fil-kliewi u aktar minn 3 darbiet tal-MRL fil-fwied. Barra minn hekk, għas-sit ta' injezzjoni, koncentrazzjoni waħda xorta kienet kemm kemm 'il fuq mill-MRL f'jum 49. Għalhekk, ebda perjodu ta' tiżmim affidabbli ma jista' jiġi stabbilit minn din id-data.

Fir-rigward tal-prodott Vetrigen (MAH: Ceva Sante Animale), hemm studju ieħor fuq il-ħnieżer disponibbli. L-istudju mhuwiex konformi mal-GLP. L-istudju huwa dwar animali li jiżnu bejn 23 u 27 kg. Gruppi ta' 3 animali biss ġew ikkurati b'doża ta' 4 mg/kg bw kull 12-il siegħa għal 4.5 ijiem (9 injezzjonijiet), u nqatlu f'jiem 15 u 60 wara l-aħħar għotja. Il-kliewi, il-fwied, ix-xaħam, il-muskoli u s-sit ta' injezzjoni, mingħajr ebda kampjun tal-madwar ta' kontroll, ġew analizzati bl-użu ta' metodu mikrobijologiku, u m'hemm ebda data ta' validazzjoni adegwata disponibbli dwarhom. Fl-aħħar punt ta' qatla, jiġifieri, jum 60, il-livelli ta' residwi kienu aktar baxxi mill-MRL fil-fwied u fil-kliewi, iżda ma tista' tinstilet ebda konklużjoni konkreta għax-xaħam, il-muskoli u b'mod partikolari, is-sit ta' injezzjoni, peress li l-limitu tas-sensittività relatat kien id-doppju tal-MRL. Ma jistax jiġi derivat perjodu ta' tiżmim affidabbli minn dan l-istudju.

Studju li sar b'Gentavall 5 mg/ml (MAH: Mevet), ma kienx konformi mal-GLP b'mod ċar (b'mod sorprendenti, l-istudju uża doża baxxa ta' 5 mg għal kull animal, fi qżieqeż tat-twelid (età ta' 3-5 ijiem), mogħtija darba). Barra minn dan, jista' jitqies bħala li jissodisfa l-istandards attwali, għalkemm il-muskoli (barra mis-sit ta' injezzjoni) u x-xaħam ma ġewx analizzati, dan jista' jiġi aċċettat peress li dawn it-tessuti huma rikonoxxuti bħala li ma jillimitawx fir-rigward tat-tnaqqis ta' residwu ta' gentamicin. Intuża metodu analitiku HPLC-MS/MS validat. Gruppi ta' 4 animali nqatlu f'jiem 40, 45 u 50 wara l-aħħar għotja. Ġew analizzati l-kliewi, il-fwied u s-sit ta' injezzjoni. Minħabba d-daqs tal-animali ma seta' jittiehed ebda kampjun tas-sit ta' injezzjoni tal-madwar ta' kontroll. Kif kien mistenni fid-dawl tad-doża mogħtija, it-tnaqqis jidher rapidu ħafna fit-tessuti kollha u fl-ewwel punt ta' żmien, il-livelli kienu taħt l-MRL, jiġifieri, 40 jum. Il-perjodu ta' tiżmim derivat minn din id-data, ibbażat fuq il-metodu alternattiv b'medda ta' sigurtà ta' 10 %, u li jirrelata ma' doża waħda ta' 5 mg/animal, hu ta' 44 jum għall-qżieqeż.

Sar studju GLP kemm dwar il-frat kif ukoll dwar il-ħnieżer b'Gentamicin 40 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni (MAH: Vetprom), bl-użu ta' immunoassaġġ relatat mal-enzimi bħala l-metodu analitiku. L-istudju mhuwiex ipprovdut bħala rapport sħiħ iżda bħala sommarju. Ebda data ta' validazzjoni sħiħa mhi disponibbli. Tnaqqis tar-residwi ġie segwit biss fil-kliewi u fil-fwied, b'mod partikolari s-sit ta' injezzjoni ma ġiex analizzat. Kienu involuti biss żewġ animali għal kull punt ta' qatla. L-istudju sar fi frat tal-ixtarr (350-380 kg) u fi ħnieżer ta' 35-40 kg. Id-doża mogħtija kienet ta' 4 mg/kg bw b'intervall ta' 12-il siegħa fl-ewwel jum, u wara, f'intervalli ta' 24 siegħa, sal-5 jum inklużiv. Gruppi ta' ħnieżer inqatlu 14, 28, 35 u 40 jum wara l-aħħar għotja. Kemm ir-residwi fil-kliewi kif ukoll dawk fil-fwied jaqgħtu taħt l-MRL f'jum 28 fl-istudju. Ma jistax jiġi derivat perjodu ta' rtirar affidabbli minn dan l-istudju. Madankollu, minħabba n-nuqqasijiet tal-istudju, ma jistax jiġi derivat perjodu ta' tiżmim affidabbli minn dan l-istudju.

F'rapporti ta' valutazzjoni ta' tiġdid kif ivvalutati mill-NCA Belġjana, ġew identifikati żewġ studji, li jappoġġaw rispettivament il-perjodi ta' tiżmim għal Genta-kel 5 % (MAH: Kela), u għal Gentavento-5 fl-għoġġiela (MAH: VMD). Ebda rapport sħiħ mhu disponibbli għall-istudju b'Genta-kel 5%, waqt li l-istudju b'Gentavento-5 ġie pprovdut bħala rapport sħiħ.

L-istudju għal Genta-kel 5 % (MAH: Kela) fil-qżieżeż uża doża ta' 3 mg/kg bw darbtejn kuljum, id-durata tal-kura ma setgħetx tiġi identifikata. Gruppi ta' 4 sa 5 annimali nqatlu f'jiem 3, 10, 17, 27, 67 u 89 wara l-aħħar għotja. Ġew analizzati l-kliewi, il-fwied, ix-xaħam, il-muskoli u s-sit ta' injezzjoni (b'ebda kampjun tal-madwar) bl-użu ta metodu validat LC-MS/MS madankollu r-rizultati għax-xaħam mhumiex disponibbli. Ebda perjodu ta' tiżmim ma jista' jiġi konkluż mill-istudju peress li nstabu residwi 'l fuq mill-MRL fit-tessuti kollha li għalihom kienet disponibbli data adegwata fl-aħħar punt ta' żmien, jiġifieri, 89 jum wara l-aħħar għotja.

L-istudju għal Gentaveto-5 (MAH: VMD sar fi ħnieżer li jiżnu bejn 3.75 u 8 kg, u li ġew ikkurati b'5 mg/kg btw, kull 12-il siegħa għal 5 ijiem. Gruppi ta' 5 annimali kull wieħed inqatlu f'jiem 14, 42, 70 u 112 wara l-aħħar għotja. Il-kliewi, il-fwied, il-ġilda u x-xaħam u s-siti ta' injezzjoni ġew analizzati għal tnaqqis ta' residwi, bl-użu ta' metodu LC-MS/MS validat. Ma ttiehed ebda kampjun tal-madwar ta' kontroll għas-sit ta' injezzjoni, iżda ġew analizzati 2 siti għal kull annimal u s-siti ġew ikkunsidrati bħala qrib xulxin b'mod suffiċjenti. F'jum 112, wara l-aħħar injezzjoni, l-aħħar punt ta' żmien, il-koncentrazzjonijiet kollha kienu taħt l-MRL. Il-perjodu ta' tiżmim approvat għal 146 jum ġie derivat mill-użu ta' metodu alternattiv b'medda ta' sigurtà ta' 30 %, u jista' jitiqies bħala sigur għall-konsumatur.

### **Perjodi ta' tiżmim għall-ħnieżer**

Għall-ispeċijiet fil-mira tal-ħnieżer, ġew identifikati tliet studji li minnhom ġie konkluż perjodu ta' tiżmim affidabbli b'mod suffiċjenti. Dawk huma l-istudji li saru bil-prodotti Gentavall 5 mg/ml (MAH: Mevet), Aagent 50 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni (MAH: Fatro), u Gentaveto-5 (MAH: VMD). Il-perjodi ta' tiżmim huma 44, 66 u 146 jum rispettivament. Dawn ma jirrelatawx mal-istess pożoloġija applikata.

Ta' min wieħed jinnota li l-perjodu ta' tiżmim ta' 44 jum fil-qżieżeż ibbażat fuq l-istudju b'Gentavall 5 mg/ml (MAH: Mevet) jikkorrispondi għall-kundizzjonijiet tal-użu partikolari ħafna (injezzjoni ta' 5 mg waħda fin-neonati).

Huwa konkluż li l-perjodi ta' tiżmim ta' 44, 66 u 146 jum għandhom jiġu applikati għall-prodotti msemmija hawn fuq użati fl-istudji korrispondenti, sakemm il-kors ta' dożaġġ rakkomandat ikun identiku għal dak applikat fl-istudju rilevanti, jew jammonta għal dożaġġ inqas jew indaqs f'termini ta' esponiment totali.

Għal dawk il-prodotti msemmija fil-paragrafu ta' hawn fuq li għandhom doži rakkomandati massimi li jaqbzu dawk użati fl-istudji ta' residwu, għandu jiġi applikat l-aġħar każ ta' perjodu ta' tiżmim derivat direttament mid-data ta' residwu, jiġifieri, 146 jum, diment li d-doża totali skont ir-rakkomandazzjonijiet ta' SPC ma taqbiżx id-doża totali mogħtija fl-istudju li pprovda dan il-perjodu ta' tiżmim (jiġifieri, 50 mg gentamicin bażi għal kull kg bw).

Il-perjodu ta' tiżmim ta' 146 jum jista' wkoll jiġi applikat għal prodotti oħra, diment li d-doża totali skont ir-rakkomandazzjonijiet ma taqbiżx id-doża totali mogħtija fl-istudju korrispondenti (50 mg gentamicin bażi għal kull kg bw). Huwa osservat li d-doża użata fl-istudju rilevanti (50 mg gentamicin bażi għal kull kg bw) tidher li tkopri l-korsijiet ta' dożaġġ rakkomandati attwali kollha. Jista' jitqies li dan l-aġħar każ ta' perjodu ta' tiżmim ikopri b'mod suffiċjenti l-effetti possibbli li jistgħu joħorġu mid-differenzi fil-kompożizzjoni tal-prodott. Tabilhaqq, jidher li mill-kompożizzjonijiet disponibbli tal-prodott, il-prodotti għandhom kompożizzjonijiet simili ħafna, inklużi preservattivi komuni u sistemi ta' baffer li x'aktarx ma jinfluwenzawx ir-rata ta' assorbiment, u li huma preżenti f'ammonti relattivi baxxi ħafna. Barra minn hekk, il-perjodu li fih iseħħ it-tnaqqis hu twil ħafna, u l-prodotti kollha kkonċernati minn dan ir-riferiment huma soluzzjonijiet milwiema.

Fil-każ tal-ħnieżer, il-perjodi ta' tiżmim kollha stabbiliti jirrelataw ma' volum injettat massimu ta' 1 ml, għal konċentrazzjoni ta' 50 mg/ml, u ma jistgħux jiġu estrapolati direttament kemm għal volumi ikbar



kif ukoll għal doži ikbar għal kull sit ta' injezzjoni. Għalhekk, il-volum tal-injezzjoni għandu jiġi limitat għal massimu ta' 1 ml għal kull sit ta' injezzjoni, jew għal 50 mg gentamicin għal kull sit ta' injezzjoni għal prodotti b'qawwa li taqbeż 50 mg gentamicin għal kull ml.

### **Data dwar it-tnaqqis ta' residwu fil-ħalib tal-frat**

L-uniku tnaqqis ta' residwu fil-ħalib tal-baqar hu mogħti b'Agent 50 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni (MAH: Fatro), għalkemm il-prodott mhuwiex awtorizzat għall-użu f'baqar tal-ħalib. L-istudju hu meqjus mill-MAH bħala studju pilota u jinvolvi 8 annimali biss. Ir-residwu kkalkulat (gentamicin) ma kkorrispondiex mar-residwu indikat stabbilit, u d-data disponibbli mhijiex biżżejjed biex tagħti lok għall-verifika tal-validità tal-metodu analitiku HPLC-MS/MS. Id-doża mogħtija kienet ta' 4 mg/kg bw darba kuljum għal durata ta' 5 ijiem. Il-koncentrazzjonijiet tar-residwu fil-ħalib ġew stabbiliti 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 u 96 siegħa wara l-aħħar għotja. In-numru baxx ta' annimali u ta' punti ta' data ma tax lok għall-analiżi tar-riżultati bl-użu tal-metodi ta' statistika TTSC (time to safe concentration - żmien għal konċentrazzjoni sigura) jew SCLR (safe concentrations - konċentrazzjonijiet siguri, ibbażati fuq rigressjoni lineari, u li jagħtu lok għal kejl taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni), skont in-Nota tas-CVMP għal gwida dwar id-determinazzjoni ta' perjodi ta' tiżmim għall-ħalib (EMA/CVMP/473/98)<sup>3</sup>. Il-metodu SCPM (konċentrazzjonijiet siguri, ibbażat fuq data għal kull punt ta' żmien, li jagħtu lok għal data taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni) irriżulta f'perjodu ta' tiżmim ikkalkulat ta' 72 siegħa, li jikkorrispondi għall-ewwel punti ta' żmien fejn il-konċentrazzjonijiet kollha huma taħt l-MRL, għalkemm f'7 minn 8 annimali fi 48 siegħa wara l-aħħar għotja, ir-residwi kienu taħt l-MRL. B'mod ġenerali, id-data minn dan l-istudju ma tqisix bħala adegwata għall-għan li jiġi derivat perjodu ta' tiżmim tal-ħalib.

Fl-istudju dwar ir-residwu tal-ħalib deskritt fis-CVMP EPMAR għal gentamicin (EMA/CVMP/619817/2015)<sup>4</sup>, ħames baqar li kienu qed jaħilbu ġew ikkurati b'doži ġol-muskoli repetuti ta' 4 mg gentamicin/kg bw kuljum għal 3 ijiem. Ittiefdu kampjuni tal-ħalib sa 90 siegħa wara l-aħħar għotja. Ir-residwi ta' gentamicin f'tessuti li jittieklu u fil-ħalib ġew stabbiliti b'assaġġ mikrobijologiku bil-limitu ta' kwantifikazzjoni li kien 50 µg/kg (1/2 MRL). F'kull kampjun tal-ħalib li ttiehed, ma nstab ebda residwu attiv antimikrobiku, u dan hu indikattiv ta' tnaqqis li, b'mod ġenerali, hu rapidu ħafna.

Waqt li jittiehed approċċ pragmatiku intiż biex jippreserva d-disponibbiltà tal-prodott f'baqar li qed jaħilbu waqt li tiġi żgurata s-sikurezza tal-konsumatur, hu meqjus xieraq li jiġi applikat il-perjodu ta' tiżmim tal-ħalib massimu awtorizzat, jiġifieri, 7 ijiem, għall-prodotti kollha li bħala speċi indikata għandhom baqar li qed jaħilbu. Dan il-perjodu ta' tiżmim jinkludi margini ta' sigurtà wiesgħa fir-rigward tad-data disponibbli.

### **Kunsiderazzjonijiet ġenerali**

Abbażi tal-informazzjoni disponibbli għas-CVMP, jidher li hemm diversi prodotti li għalihom huma mogħtija struzzjonijiet mhux ċari ta' dożaġġ fl-informazzjoni dwar il-prodott. Hi r-responsabbiltà ta' kull Awtorità Nazzjonali Kompetenti li tapplika r-rakkomandazzjonijiet ta' din l-opinjoni abbażi tad-doża massima rakkomandata skont is-SPC approvat, u li tiegħu azzjoni f'każ li r-rakkomandazzjonijiet fl-informazzjoni dwar il-prodott ma jkunux jistgħu jiġu interpretati sew.

Hu meqjus li meta mqabbla mar-rotta ġol-muskoli, ir-rotta ġol-vini, mhijiex mistennija li twassal għal livelli ta' residwu għoljin u konsegwentament, il-perjodi ta' tiżmim derivati minn għoti taħt il-ġilda jistgħu wkoll jiġu rakkomandati għal għoti ġol-vini. Madankollu, ir-rotta taħt il-ġilda m'għandhiex tibqa' tiġi rakkomandata għall-frat u l-ħnieżer peress li l-kinetiċi tat-tnaqqis mis-sit ta' injezzjoni għadhom mhux magħrufa u jistgħu jkunu limitattivi.

<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)

L-istess razzjonalità użata bħala bażi għall-perjodi ta' tiżmim għal prodotti li fihom gentamicin bħala l-unika sustanza attiva, tista' tiġi applikata wkoll għal gentamicin flimkien ma' trimethoprim u sulfadimethoxine. Tabilhaqq, minhabba l-persistenza speċjalment twila ta' gentamicin fit-tessuti, li mhuwix il-każ għas-sustanzi l-oħra fil-prodotti ta' taħlit, fid-dawl tal-perjodi ta' tiżmim ġeneralment approvati għal prodotti li fihom trimethoprim and sulphonamides, m'hemm ebda raġuni għal stennija ta' kwalunkwe effett fit-tul fuq ir-residwi minhabba interazzjoni.

Finalment, kors ripetut ta' kura f'ċertu żmien għandu probabbiltà kbira li jwassal għal akkumulazzjoni ta' residwi ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliwi u potenzjalment fis-siti ta' injezzjoni tal-annimali kkurati, u għalhekk fl-informazzjoni dwar il-prodott għandu jiġi stabbilit b'mod ċar li għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut matul il-perjodu ta' tiżmim.

### **3. Valutazzjoni tal-benefiċċji/riskji**

Il-kwalità, is-sigurtà tal-annimali fil-mira, is-sigurtà tal-utent, ir-riskju ambjentali u l-effikaċja ma ġewx i-valutati f'din il-proċedura ta' referenza.

Il-perjodi ta' tiżmim għall-frat (laħam u ħalib) u għall-ħnieżer għandhom jiġu emendati skont kif rakkomandat biex tingħata assigurazzjoni għas-sikurezza tal-konsumatur.

Madankollu, ir-rotta taħt il-ġilda m'għandhiex tibqa' tiġi rakkomandata għall-frat u l-ħnieżer peress li l-kinetiċi tat-tnaqqis mis-sit ta' injezzjoni għandhom mhux magħrufa u jistgħu jkunu limitattivi.

Għandha tiżdied sentenza ta' twissija mal-informazzjoni dwar il-prodott biex tavża li għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut matul il-perjodu ta' tiżmim.

Il-bilanċ ġenerali bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti taħt din il-proċedura ġie meqjus bħala pożittiv soġġett għall-emendi rakkomandati fl-informazzjoni dwar il-prodott (ara l-Anness III).

### **Raġunijiet għall-emendar tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif**

Billi

- abbażi tad-data dwar it-tnaqqis ta' residwu fil-frat u l-ħnieżer, is-CVMP qies li l-perjodi ta' tiżmim għall-frat (laħam u ħalib) u l-ħnieżer għandhom jiġu emendati biex jipprovdu assigurazzjoni għas-sikurezza tal-konsumatur;
- fin-nuqqas ta' data dwar it-tnaqqis ta' residwu bl-għoti ta' rotta taħt il-ġilda, is-CVMP qies li r-rotta taħt il-ġilda għall-frat u l-ħnieżer għandha titneħħa mill-informazzjoni dwar il-prodott;
- kors ta' kura ripetut f'ċertu żmien għandu probabbiltà kbira li jwassal għal akkumulazzjoni ta' residwi ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliwi u potenzjalment fis-siti ta' injezzjoni tal-annimali kkurati, is-CVMP qies li għandha tiżdied sentenza ta' twissija biex twissi li għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut matul il-perjodu ta' tiżmim;
- is-CVMP qies li l-bilanċ ġenerali bejn il-benefiċċju u r-riskji għall-prodotti taħt din il-proċedura jibqa' pożittiv soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott;

is-CVMP irrakkomanda varjazzjonijiet tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom gentamicin li huma ppreżentati bħala soluzzjonijiet għall-injezzjonijiet li għandhom jingħataw lill-ifrat u lill-ħnieżer (ara l-Anness I) sabiex jemendaw is-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif f'konformità mal-bidliet rakkomandati fl-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III.

## **Anness III**

**Emendi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif**

## **A. Għal Aagent 50 mg/ml elenkat fl-Anness I(Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq: Fatro S.p.A.)**

Meta d-doża totali massima, kif rakkomandat fl-informazzjoni dwar il-prodott, ma taqbiżx 12 mg gentamicin bażi għal kull kg bw fil-frat u fil-ħnieżer, għandha tintuża l-formolazzjoni tal-kliem ta' hawn taħt:

### **Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott**

#### **4.9 Ammonti li għandhom jingħataw u mnejn jingħataw**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fl-għoġġiela u l-qżieqeż.

Fil-ħnieżer, tagħtix aktar minn 1 ml għal kull sit ta' injezzjoni.

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

#### **4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliewi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Għoġġiela:

Użu ġol-muskoli jew ġol-vini: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 103 ijiem.

Qżieqeż:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 66 jum.

### **Tikkettar:**

#### **7. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fl-għoġġiela u l-qżieqeż.

#### **8. PERJODU TA' TIŻMIM**

Għoġġiela:

IM, IV: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 103 ijiem.

Qżieqeż:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 66 jum.

### **Fuljett ta' tagħrif:**

#### **8. DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fl-għoġġiela u l-qżieqeż.

Fil-ħnieżer, tagħtix aktar minn 1 ml għal kull sit ta' injezzjoni.

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

#### **10. PERJODU TA' TIŻMIM**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliewi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Għoġġiela:

Użu ġol-muskoli jew ġol-vini: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 103 ijiem.

Qżieqez:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 66 jum.

## **B. Għal Genta-ject 10 % elenkat fl-Anness I (Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq: Dopharma Research B.V.)**

Fejn il-frat u/jew il-ħnieżer ikunu diġà ġew approvati bħala speċijiet fil-mira u diment li d-doża totali massima, kif rakkomandat fl-informazzjoni dwar il-prodott, ma taqbiżx 12 mg gentamicin bażi għal kull kg btw fil-frat u 50 mg gentamicin bażi għal kull kg btw fil-ħnieżer, għandu jintuża l-kliem ta' hawn taħt relatat mal-ispeċijiet rilevanti:

### **Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott**

#### **4.9 Ammonti li għandhom jingħataw u mnejn jingħataw**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat u fil-ħnieżer.

Fil-ħnieżer, tagħtix aktar minn 50 mg gentamicin għal kull sit ta' injezzjoni.

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

#### **4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliewi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Frat:

Użu ġol-muskoli jew ġol-vini: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 139 jum.

ħnieżer:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 146 jum.

### **Tikkettar:**

#### **7. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat u fil-ħnieżer.

#### **8. PERJODU TA' TIŻMIM**

Frat:

IM, IV: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 139 jum.

ħnieżer:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 146 jum.

### **Fuljett ta' tagħrif:**

#### **8. DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat u fil-ħnieżer.

Fil-ħnieżer, tagħtix aktar minn 50 mg gentamicin għal kull sit ta' injezzjoni.

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

## **10. PERJODU TA' TIŻMIM**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliewi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Frat:

Użu ġol-muskoli jew ġol-vini: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 139 jum.

Ħnieżer:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 146 jum.

## **C. Għal Gentavall 5 mg/ml elenkat fl-Anness I (Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq: Mevet S.A.U.)**

Meta d-doża totali massima, kif rakkomandata fl-informazzjoni dwar il-prodott, ma taqbiżx 5 mg gentamicin bażi għal kull kg bw għal kull animal fil-ħnieżer, għandu jintuża l-kliem ta' hawn taħt:

### **Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott**

#### **4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliwi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Qžieqeż:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 44 jum.

### **Tikkettar:**

<b>8. PERJODU TA' TIŻMIM</b>
------------------------------

Qžieqeż:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 44 jum.

### **Fuljett ta' tagħrif:**

#### **10. PERJODU TA' TIŻMIM**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliwi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Qžieqeż:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 44 jum.



## **D. Għal Gentaveto-5 (50 mg/ml) elenkat fl-Anness I (Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq: V.M.D. n.v.)**

Meta d-doża totali massima, kif rakkomandata fl-informazzjoni dwar il-prodott, ma taqbiżx 50 mg gentamicin bażi għal kull kg bw fil-ħnieżer, għandu jintuża l-kliem ta' hawn taħt:

### **Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott**

#### **4.9 Ammonti li għandhom jingħataw u mnejn jingħataw**

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

Fil-ħnieżer, tagħtix aktar minn 1 ml għal kull sit ta' injezzjoni.

#### **4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliwi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Ħnieżer:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 146 jum.

### **Tikkettar:**

#### **7. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA**

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

#### **8. PERJODU TA' TIŻMIM**

Ħnieżer:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 146 jum.

### **Fuljett ta' tagħrif:**

#### **8. DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA**

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

Fil-ħnieżer, tagħtix aktar minn 1 ml għal kull sit ta' injezzjoni.

#### **10. PERJODU TA' TIŻMIM**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliwi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Ħnieżer:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 146 jum.

## **E. Għal Gentamicin Bremer Pharma elenkat fl-Anness I (Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq: Bremer Pharma GmbH)**

Meta d-doża totali massima, kif rakkomandata fl-informazzjoni dwar il-prodott, tkun sa 80 mg gentamicin bażi għal kull kg bw fil-frat, għandu jintuża l-kliem ta' hawn taħt:

### **Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott**

#### **4.9 Ammonti li għandhom jingħataw u mnejn jingħataw**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat.

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

#### **4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliwi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Frat:

Użu ġol-muskoli jew ġol-vini: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 228 jum.

### **Tikkettar:**

#### **7. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat.

#### **8. PERJODU TA' TIŻMIM**

Frat:

IM, IV: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 228 jum.

### **Fuljett ta' tagħrif:**

#### **8. DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat.

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

#### **10. PERJODU TA' TIŻMIM**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliwi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Frat:

Użu ġol-muskoli jew ġol-vini: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 228 jum.

## **F. Għall-prodotti l-oħra kollha elenkati fl-Anness I li d-doži totali rakkomandati taqħhom ma jaqbiżx 24 mg gentamicin baži għal kull kg bw għall-frat u 50 mg gentamicin baži għal kull kg bw għall-ħnieżer**

Fejn il-frat u/jew il-ħnieżer ikunu diġà ġew approvati bħala speċijiet fil-mira u sakemm id-doża totali massima, kif rakkomandat fl-informazzjoni dwar il-prodott, ma taqbiżx 24 mg gentamicin baži għal kull kg btw fil-frat u 50 mg gentamicin baži għal kull kg btw fil-ħnieżer, għandu jintuża l-kliem ta' hawn taħt relatat mal-ispeċijiet rilevanti:

### **Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott**

#### **4.9 Ammonti li għandhom jingħataw u mnejn jingħataw**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat u fil-ħnieżer.

Għal prodott b'qawwa sa 50 mg gentamicin għal kull ml: Fil-ħnieżer, tagħtix aktar minn 1 ml għal kull sit ta' injezzjoni.

Għal prodott b'qawwa li taqbeż 50 mg gentamicin għal kull ml: Fil-ħnieżer, tagħtix aktar minn 50 mg gentamicin għal kull sit ta' injezzjoni.

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

#### **4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliwi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Frat:

Użu ġol-muskoli jew ġol-vini: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 192 jum.

ħnieżer:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 146 jum.

### **Tikkettar:**

#### **7. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat u fil-ħnieżer.

#### **8. PERJODU TA' TIŻMIM**

Frat:

IM, IV: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 192 jum.

ħnieżer:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 146 jum.

## **Fuljett ta' tagħrif:**

### **8. DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA**

Fejn applikabbli, neĥĥi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat u fil-ħnieżer.

Għal prodotti b'qawwa sa 50 mg gentamicin għal kull ml: Fil-ħnieżer, tagħtix aktar minn 1 ml għal kull sit ta' injezzjoni.

Għal prodotti b'qawwa li taqbeż 50 mg gentamicin għal kull ml: Fil-ħnieżer, tagħtix aktar minn 50 mg gentamicin għal kull sit ta' injezzjoni.

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

### **10. PERJODU TA' TIŻMIM**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliewi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Frat:

Użu ġol-muskoli jew ġol-vini: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 192 jum.

ħnieżer:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 146 jum.

**G. Għall-prodotti elenkati fl-Anness I li d-doża totali rakkomandata tagħhom hi bejn 24 mg gentamicin bażi għal kull kg bw u 50 mg gentamicin bażi għal kull kg bw għall-frat**

**Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott**

**4.9 Ammonti li għandhom jinghataw u mnejn jinghataw**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat.

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

**4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliewi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Frat:

Użu ġol-muskoli jew ġol-vini: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 214-il jum.

**Tikkettar:**

**7. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat.

**8. PERJODU TA' TIŻMIM**

Frat:

IM, IV: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 214-il jum.

**Fuljett ta' tagħrif:**

**8. DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat.

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

**10. PERJODU TA' TIŻMIM**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliewi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Frat:

Użu ġol-muskoli jew ġol-vini: Laħam u ġewwieni tal-annimal: 214-il jum.

## **H. Għal prodotti elenkati fl-Anness I li għalihom diġà ġew approvati baqar tal-ħalib bħala speċi fil-mira**

### **Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott**

#### **4.9 Ammonti li għandhom jingħataw u mnejn jingħataw**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat.

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

#### **4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliewi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Frat:

Użu ġol-muskoli jew ġol-vini:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: *kif rakkomandat fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Anness III ta' hawn fuq.*

Ħalib: 7 ijiem.

### **Tikkettar:**

#### **7. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat.

#### **8. PERJODU TA' TIŻMIM**

Frat:

IM, IV:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: *kif rakkomandat fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Anness III ta' hawn fuq.*

Ħalib: 7 ijiem.

### **Fuljett ta' tagħrif:**

#### **8. DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA**

Fejn applikabbli, neħhi kwalunkwe referenza għall-użu taħt il-ġilda fil-frat.

Injezzjonijiet ripetuti għandhom isiru f'siti ta' injezzjoni differenti.

#### **10. PERJODU TA' TIŻMIM**

Minħabba l-akkumulazzjoni ta' gentamicin fil-fwied, fil-kliewi u fis-sit ta' injezzjoni, matul il-perjodu ta' tiżmim, għandu jiġi evitat kwalunkwe kors ta' kura ripetut.

Frat:

Użu ġol-muskoli jew ġol-vini:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: *kif rakkomandat fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Anness III ta' hawn fuq.*

Ħalib: 7 ijiem.