

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt, dróg podania, wnioskodawców/podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, cielęta, świnie, konie, źrebięta, psy, koty	podskórnice, domięśniowo, powoli dożylnie
Belgia	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie, psy, koty	podskórnice, domięśniowo, powoli dożylnie
Belgia	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Świnie	domięśniowo
Belgia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło (cielęta)	domięśniowo
Bułgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжектионен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, psy, koty	domięśniowo, podskórnice, dożylnie

Bułgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamycyna	40 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, psy, koty	domięśniowo, podskórnio, dożylnie
Bułgaria	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, cielęta, świnie	domięśniowo
Bułgaria	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор / GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamycyna	40 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, świnie, psy, koty	domięśniowo, podskórnio
Chorwacja	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamycyna	80 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, konie nieprzeznaczone na ubój, świnie, psy, koty	domięśniowo (bydło, świnie), dożylnie (konie), podskórnio (psy, koty)
Chorwacja	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamycyna	80 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie, psy, koty	domięśniowo, podskórnio

Cypr	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.	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta i prosięta do końca pierwszego miesiąca życia	domięśniowo, podskórnio, powoli dożylnie
Cypr	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamycyna	85.0 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, psy, koty	domięśniowo, podskórnio, powoli dożylnie
Czechy	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, źrebięta i prosięta w wieku jednego miesiąca	domięśniowo, podskórnio, powoli dożylnie
Czechy	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamycyna	81 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, świnie, psy	domięśniowo, dożylnie
Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie	domięśniowo

Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie	domięśniowo
Estonia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, psy	domięśniowo, dożylnie, podskórnice
Estonia	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, psy	domięśniowo, dożylnie
Francja	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamycyna	40000 UI/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, psy, koty	domięśniowo, dożylnie
Francja	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamycyna	40000 UI/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta	domięśniowo, dożylnie
Francja	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamycyna	40000 UI/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, psy, koty	domięśniowo, dożylnie

Francja	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamycyna	50000 UI/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, prosięta	domięśniowo
Niemcy	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie zgłaszane jako nieprzeznaczone na ubój do spożycia przez ludzi, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, podskórnice
Niemcy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie zgłaszane jako nieprzeznaczone na ubój do spożycia przez ludzi, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, podskórnice
Niemcy	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie zgłaszane jako nieprzeznaczone na ubój do spożycia przez ludzi, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, podskórnice

Niemcy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie zgłaszane jako nieprzeznaczone na ubój do spożycia przez ludzi, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, podskórnice
Niemcy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie zgłaszane jako nieprzeznaczone na ubój do spożycia przez ludzi, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, podskórnice
Niemcy	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamycyna	85 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie zgłaszane jako nieprzeznaczone na ubój do spożycia przez ludzi, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, podskórnice
Niemcy	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, podskórnice
Niemcy	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, psy, koty, ptaki domowe	domięśniowo, dożylnie, podskórnice

Grecja	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, psy, koty	domięśniowo
Grecja	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, świnie, psy	domięśniowo
Węgry	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injecció A.U.V.	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, psy	Bydło, świnie: domięśniowo psy: domięśniowo lub podskórnice
Irlandia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło	domięśniowo
Włochy	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, prosięta (w pierwszym miesiącu życia)	domięśniowo, podskórnice, powoli dożylnie
Włochy	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, prosięta (w pierwszym miesiącu życia)	domięśniowo, podskórnice, powoli dożylnie

Włochy	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, prosięta, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, dootrzewnowo
Łotwa	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, podskórnice
Łotwa	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamycyna	85 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, podskórnice
Łotwa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, konie, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, podskórnice
Łotwa	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie, psy	domięśniowo, dożylnie, podskórnice
Łotwa	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprym siarczan gentamycyny sulfadimetoks yna	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie, psy, koty	domięśniowo

Łotwa	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, psy, koty	domięśniowo, podskórnice, powoli dożylnie
Łotwa	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-keł 5%	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, psy	domięśniowo, podskórnice, powoli dożylnie
Łotwa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, konie, psy, koty	domięśniowo, podskórnice, powoli dożylnie
Litwa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, podskórnice
Litwa	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, cielęta, świnie, prosięta, konie, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, podskórnice
Litwa	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamycyna	85 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, cielęta, świnie, prosięta, prosięta odsadzone od maciory, konie, źrebięta, psy, koty	domięśniowo, dożylnie, podskórnice

Litwa	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, cielęta, świnie	domięśniowo
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta do 13. tygodnia życia	domięśniowo
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprym gentamycyna sulfadimetoks yna	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie	domięśniowo
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamycyna	40 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, cielęta, świnie, prosięta	domięśniowo, powoli dożylnie
Portugalia	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamycyna	40 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, konie, psy, koty	domięśniowo, powoli dożylnie

Portugalia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, psy, koty	domięśniowo, podskórnice (tylko psy)
Portugalia	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	gentamycyna	40 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło (cielęta), świnie (prosięta), drób (kurczęta, indyki), psy, koty	domięśniowo, powoli dożylnie
Rumunia	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, prosięta, psy, koty	domięśniowo
Rumunia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie	dożylnie, domięśniowo, podskórnice
Rumunia	PASTEUR - Filiala Filipești SRL Str. Principala nr. 944 Filipeștii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, psy, koty	domięśniowo, powoli dożylnie, podskórnice

Słowacja	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta i prosięta w pierwszym miesiącu życia, konie zgłaszane jako nieprzeznaczone na ubój do spożycia przez ludzi	domięśniowo, podskórnio, powoli dożylnie
Słowenia	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	gentamycyna	80 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, psy, koty	domięśniowo
Hiszpania	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamycyna	40 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło (cielęta do 250 kg), konie nieprzeznaczone na ubój	domięśniowo, powoli dożylnie
Hiszpania	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamycyna	40 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło (cielęta do 250 kg), konie nieprzeznaczone na ubój, psy, koty	domięśniowo, powoli dożylnie
Hiszpania	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamycyna	40 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło (cielęta do 250 kg), konie nieprzeznaczone na ubój, psy, koty	domięśniowo, powoli dożylnie

Hiszpania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamycyna	40 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło (cielęta do 250 kg), konie nieprzeznaczone na ubój, psy, koty	domięśniowo, powoli dożylnie
Hiszpania	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamycyna	80 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło (cielęta do 250 kg), konie nieprzeznaczone na ubój, psy, koty	domięśniowo, powoli dożylnie
Hiszpania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamycyna	40 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło (cielęta do 250 kg), konie nieprzeznaczone na ubój, psy, koty	domięśniowo, powoli dożylnie
Hiszpania	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamycyna	60 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło (cielęta do 250 kg), konie nieprzeznaczone na ubój, psy	domięśniowo, powoli dożylnie

Hiszpania	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamycyna	40 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło (cielęta do 250 kg), świnie (prosięta ssące), konie nieprzeznaczone na ubój do spożycia przez ludzi, psy, koty	domięśniowo, powoli dożylnie
Hiszpania	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta (do 13. tygodnia życia)	domięśniowo
Hiszpania	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta (do 13. tygodnia życia)	domięśniowo
Hiszpania	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamycyna	5 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Prosięta, psy, koty	domięśniowo
Hiszpania	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamycyna	50 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło (cielęta do 250 kg)	domięśniowo, powoli dożylnie

Holandia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamycyna	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Cielęta do 13. tygodnia życia	domięśniowo
----------	--	----------------	-------------	-----------	---------------------------	----------------------------------	-------------

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego

Ogólne podsumowanie naukowej oceny weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego gentamycynę w postaci roztworu do wstrzykiwań, przeznaczonego dla bydła i świń (zob. aneks I).

1. Wprowadzenie

Gentamycyna jest antybiotykiem aminoglikozydowym przeznaczonym do leczenia wielu infekcji bakteryjnych. Zazwyczaj jest stosowana w postaci siarczanu. W weterynarii gentamycyna jest stosowana zwykle jako roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń, koni, kotów i psów.

Po złożeniu wniosku o dopuszczenie do obrotu do belgijskiej Federalnej Agencji ds. Leków i Produktów Ochrony Zdrowia, zgodnie z art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE, z późniejszymi zmianami, tj. wniosku o wprowadzenie do obrotu leku generycznego, stwierdzono, że nie zostały przedstawione dane specyficzne dla pozostałości produktu, które uzasadniałyby okres karencji dla mięsa i podrobów wieprzowych i wołowych, w odniesieniu do produktu referencyjnego Genta 100 mg/ml dopuszczonego do obrotu w Niemczech. Wykorzystując dane dostępne w CVMP EPMAR dla gentamycyny (EMA/MRL/803/01)¹, Belgia nie była w stanie potwierdzić, czy okres karencji 95 dni dla bydła i 60 dni dla świń jest bezpieczny. Ponadto dane dostępne w Belgii dla porównywalnych produktów jasno wskazują, że poziomy pozostałości w proponowanych okresach karencji mogą być wyższe od maksymalnych limitów pozostałości (maximum residue limits – MRL). Dlatego Belgia uważa, że bezpieczeństwo konsumentów nie jest zapewnione przy okresach karencji ustalonych dla produktu referencyjnego Genta 100 mg/ml (podmiot odpowiedzialny: CP-Pharma) oraz, w konsekwencji, dla jego produktu generycznego Emdogent 100 (wnioskodawca: Emdoka).

Belgia odnotowała również, że okresy karencji dla bydła i świń w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających gentamycynę, dostępnych w postaci roztworów do wstrzykiwania, są różne w różnych państwach Unii Europejskiej, tj. dla wołowiny i podrobów wołowych od 28 do 210 dni, dla mleka krowiego od 2 do 7 dni, przy czym w przypadku niektórych produktów pojawia się stwierdzenie: „nie stosować u krów, których mleko jest przeznaczone do spożycia przez ludzi”; dla wieprzowiny i podrobów wieprzowych 28 do 150 dni.

Dlatego w dniu 8 stycznia 2016 r. Belgia wszczęła procedurę na mocy art. 35 dyrektywy 2001/82/WE w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających gentamycynę w postaci roztworu do wstrzykiwań i przeznaczonych do podawania u bydła i świń. Do Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) zwrócono się o dokonanie przeglądu wszystkich danych dotyczących zanikania pozostałości i wydanie zaleceń dotyczących okresu karencji dla bydła (mięso i mleko) i świń.

2. Omówienie dostępnych danych

Zanikanie pozostałości w mięsie i podrobach wołowych

We wszystkich przedłożonych badaniach dotyczących zanikania pozostałości gentamycynę stosowano w postaci roztworu wodnego do wstrzykiwania i podawano domięśniowo.

Przedłożono badanie przeprowadzone na cielętach, zgodne z dobrą praktyką laboratoryjną (DPL), dotyczące produktu Aagent 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań (podmiot odpowiedzialny: Fatro). Projekt badania jest zgodny z obowiązującymi normami. Badanie prowadzono na cielętach w

¹ CVMP EPMAR for gentamicin (EMA/MRL/803/01) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014350.pdf

pierwszym miesiącu życia. W grupach liczących po 5 cieląt podawano lek w dawce 4 mg/kg masy ciała (mc.) raz na dobę przez 3 dni i dokonywano uboju po 30, 40, 50, 60, 70, 80 i 90 dniach od podania ostatniej dawki. Nerki, wątrobę, tłuszcz, tkankę mięśniową i miejsce wstrzyknięcia (rdzeń i otoczenie) poddano analizie zwalidowaną metodą HPLC/MS-MS. Analiza wyników dla każdej tkanki daje maksymalny okres karencji 103 dni w odniesieniu do zanikania pozostałości w wątrobie, który uzyskano przy wykorzystaniu metod statystycznych zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi podejścia do harmonizacji okresów karencji (EMEA/CVMP/036/95)².

Produkt Aagent 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań poddawano również testom w badaniach zanikania pozostałości u dorosłego bydła. Badanie jest zgodne z DPL; jest ono traktowane przez podmiot odpowiedzialny (Fatro) jako badanie wstępne. Nie pobierano próbek z miejsc wokół miejsca wstrzyknięcia. Oznaczona pozostałość (gentamycyna) nie odpowiadała wyznaczonej pozostałości znacznikowej, a dolna granica oznaczalności (LLOQ) metody HPLC-MS/MS była równa MRL dla tkanki mięśniowej i tłuszczu. Nie przedstawiono danych dotyczących stabilności. Badanie przeprowadzono na grupach liczących po 4 cielęta, którym podawano lek w dawce 4 mg/kg mc. raz na dobę przez 5 dni i dokonywano uboju po 21, 35, 49 i 70 dniach od podania ostatniej dawki. Poddano analizie nerki, wątrobę, tłuszcz, tkankę mięśniową i miejsce wstrzyknięcia. W 70. dniu badania, kiedy pobrano ostatnie próbki, stężenie gentamycyny we wszystkich próbkach pobranych z wątroby i nerek nadal przekraczało MRL, przy czym niektóre wartości stężenia w nerkach były ponad dwukrotnie wyższe, a w wątrobie ponad trzykrotnie wyższe od obowiązujących wartości MRL. Na podstawie tych danych nie można ustalić wiarygodnej długości okresu karencji.

Przedłożono również wyniki zgodnego z DPL badania produktu Gentamicina 4% solucion inyectabile (stosuje się również do Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml i Purmicina 40 mg/ml (podmioty odpowiedzialne: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven i Cenavisa)). Badanie jest zgodne z obowiązującymi normami, chociaż nie poddawano analizie tłuszczu i tkanki mięśniowej (poza miejscem wstrzyknięcia). Jednak w świetle całościowych danych dotyczących zanikania pozostałości gentamycyny wiadomo, że tłuszcz i tkanka mięśniowa (z wyjątkiem tkanki mięśniowej w miejscu wstrzyknięcia) nie są tkankami ograniczającymi. Badanie przeprowadzono na 6-7-miesięcznych cielętach przeżuujących. W grupach liczących po 4 cielęta podawano lek w dawce 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez 3 dni i dokonywano uboju po 80, 100, 130 i 170 dniach od podania ostatniej dawki. Nerki, wątrobę i miejsce wstrzyknięcia (rdzeń i otoczenie) poddano analizie zwalidowaną metodą HPLC/MS-MS. Analiza wyników dla każdej tkanki daje maksymalny okres karencji 192 dni w odniesieniu do zanikania pozostałości w wątrobie, który wyliczono przy wykorzystaniu metod statystycznych.

Przedłożono wyniki innego badania przeprowadzonego na cielętach dotyczącego produktu Vetrigen (podmiot odpowiedzialny: Ceva Sante Animale), ale badanie to nie było zgodne z DLP. Badanie dotyczy nieprzeżuujących zwierząt o masie ciała ok. 50-60 kg. W grupach liczących tylko po 3 cielęta podawano lek w dawce 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez 4,5 dnia (9 wstrzyknięć) i dokonywano uboju po 15 i 60 dniach od podania ostatniej dawki. Analizie metodami mikrobiologicznymi, dla których nie są dostępne odpowiednie dane walidacyjne, poddawano nerki, wątrobę, tłuszcz, tkankę mięśniową oraz miejsce wstrzyknięcia, bez kontroli wokół miejsca wstrzyknięcia. Podczas ostatniego uboju, tj. w dniu 60., poziomy pozostałości utrzymywały się poniżej MRL w wątrobie i w nerkach, natomiast nie można było dojść do jednoznacznych wniosków w stosunku do tłuszczu, tkanki mięśniowej, a szczególnie miejsca wstrzyknięcia, ponieważ odnośna granica czułości była dwukrotnie wyższa niż MRL. Dlatego też na podstawie tego badania nie można było ustalić długości okresu karencji.

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

Przedstawiono wyniki badania produktu Genta-ject 10% (podmiot odpowiedzialny: Dopharma), zgodnego z DPL. Badanie spełnia obowiązujące normy, chociaż zastosowano metodę mikrobiologiczną i nie pobierano próby kontrolnej wokół miejsca wstrzyknięcia (z drugiej strony u wszystkich zwierząt analizie poddano dwa miejsca wstrzyknięcia, po jednym z każdej strony). Metoda mikrobiologiczna została odpowiednio zwalidowana. Badanie przeprowadzono na nieprzeżuujących cielętach w wieku ok. 3 miesięcy, które podczas badania otrzymywały pokarm stały. W grupach liczących po 4 cielęta podawano lek w dawce 2 mg/kg mc. co 12 godzin przez 3 dni i dokonywano uboju po 76, 90, 104 i 126 dniach od podania ostatniej dawki. Poddano analizie nerki, wątrobę, tkankę mięśniową, tłuszcz i miejsce wstrzyknięcia. Nie można było zastosować metody statystycznej, ponieważ dla wszystkich tkanek jadalnych ilość danych była niewystarczająca. Wykorzystując metodę alternatywną, zastosowaną do danych dotyczących nerek oraz nakładając 10-procentowy margines bezpieczeństwa, można ustalić okres karencji równy 139 dniom.

Produkty Forticine Solution 1% i 4% (podmiot odpowiedzialny: Vetoquinol) poddano testom w jednym badaniu obejmującym nerki, wątrobę i tkankę mięśniową, gdzie zastosowano roztwór 1%, i w jednym badaniu potwierdzającym z wykorzystaniem roztworu 4%, po wykazaniu biorównoważności w osoczu z roztworem 1%, gdzie analizie poddano tylko jedno miejsce wstrzyknięcia. Oba badania przeprowadzono na cielętach w wieku maksymalnie 1,5 miesiąca, przypuszczalnie nieprzeżuujących. Badania były niezgodne z DPL lub ich status jest nieznan.

W badaniu głównym dawkę leku 4 mg/kg mc. podano jednokrotnie, po czym podano trzy wstrzyknięcia po 2 mg/kg mc. co 12 godzin. Zastosowano metodę chromatografii cieczowej z detekcją fluorometryczną, ale dane walidacyjne metody nie były dostępne; monitorowano tylko 3 z 4 zalecanych składników będących pozostałościami znacznikowymi dla gentamycyny. W każdym punkcie czasowym poddano ubojowi tylko dwoje cieląt (14 godzin, 7 dni, 14 dni, 28 dni). Ze względu na nieustaloną ostatecznie wartość LLOQ, która może być wyższa od odpowiedniej wartości MRL, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących pozostałości w tkance mięśniowej i wątrobie. W nerkach, w ostatnim punkcie czasowym, tj. po 28 dniach od podania ostatniej dawki, wszystkie stężenia pozostałości utrzymywały się poniżej obowiązujących wartości MRL, chociaż były one stosunkowo blisko wartości MRL (680 i 700 µg/kg). Dlatego też na podstawie tego badania nie można było ustalić długości okresu karencji.

W badaniu potwierdzającym obejmującym miejsce wstrzyknięcia nie pobrano próbki kontrolnej z otoczenia miejsca wstrzyknięcia, ale u 6 zwierząt poddano analizie 3 miejsca wstrzyknięcia u każdego zwierzęcia. Podawana dawka wynosiła 3 mg/kg mc. co 8 godzin przez 3 dni. Zastosowano metodę analityczną polegającą na analizie bakteriologicznej, dla której nie były dostępne odpowiednie dane walidacyjne, o wartości LLOQ 100 µg/kg, tj. dwukrotnie wyższej od obowiązującej obecnie wartości MRL (50 µg/kg dla tkanki mięśniowej). Z tego powodu nie jest możliwe wykorzystanie tego badania dla wykazania bezpiecznego okresu karencji, mimo że nie wykryto pozostałości o stężeniu przewyższającym granicę czułości 100 µg/kg.

Kolejne badanie zgodne z DPL dotyczące bydła i świń przeprowadzono z produktem Gentamicin 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań (podmiot odpowiedzialny: Vetprom), stosując metodę analityczną ELISA. Przedstawione wyniki mają postać bardziej podsumowania niż wyczerpującego raportu. Pełne dane walidacyjne nie są dostępne. Zanikanie pozostałości obserwowano tylko w nerkach i wątrobie; co istotne, miejsce wstrzyknięcia nie zostało poddane analizie. W każdym punkcie czasowym poddano ubojowi tylko dwoje zwierząt. Badanie przeprowadzono na zwierzętach przeżuujących (350-380 kg). Zwierzętom podawano dawkę 4 mg/kg mc. w odstępach 12-godzinnych pierwszego dnia, a następnie co 24 godziny do piątego dnia włącznie. Uboju grup bydła dokonano po 60, 70, 80 i 90 dniach od podania ostatniej dawki. W dniu 80. poziom pozostałości zarówno w nerkach, jak i w wątrobie był niższy od MRL. Jednak ze względu na wady badania nie można na jego podstawie ustalić wiarygodnej długości okresu karencji.

W raportach z oceny w sprawie odnowienia, przeprowadzonej przez właściwy organ krajowy w Belgii, zidentyfikowano badanie uzasadniające okres karencji dla produktu Genta-kef 5% u cieląt (podmiot odpowiedzialny: Kela). Nie jest dostępny pełny raport z badania ani raport z walidacji metody analitycznej. Nie jest znany status zgodności badania z DPL. Badanie przeprowadzono na nieprzeżywających cielętach w wieku 8-11 tygodni, które otrzymywały gentamycynę w dawce 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez

3 kolejne dni. Uboju zwierząt dokonano po 4, 11, 20 i 89 dniach od podania ostatniej dawki leku, w grupach liczących po 4 lub 5 zwierząt. Analizie metodą LC-MS/MS poddawano nerki, wątrobę, tłuszcz, tkankę mięśniową oraz miejsce wstrzyknięcia, bez kontroli wokół miejsca wstrzyknięcia. W ostatnim punkcie czasowym, tj. w dniu 89., w wątrobie nadal utrzymywały się pozostałości w stężeniu przekraczającym MRL (w 2 z 5 próbek). Zastosowania metod analizy statystycznej do oceny danych dotyczących wątroby nie uważa się za właściwą praktykę, ponieważ nie jest wówczas spełnione założenie homoscedastyczności. Do innych tkanek można było zastosować metodę alternatywną. Jednak w świetle poziomów pozostałości w wątrobie przekraczających MRL w dniu 89., i biorąc pod uwagę to, że nie jest dostępny pełny raport z badania oraz nie jest dostępny raport z walidacji metody analitycznej, nie jest możliwe ustalenie okresu karencji na podstawie tego badania.

Okres karencji dla mięsa i podrobów wołowych

Ogólnie dla gatunków bydła na podstawie trzech badań można ustalić okres karencji 103 dni dla produktu Aagent 50 mg/ml (podmiot odpowiedzialny: Fatro), 192 dni dla produktów Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml i Purmicina 40 mg/ml (podmioty odpowiedzialne: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven i Cenavisa) i 139 dni dla produktu Genta-ject 10% (podmiot odpowiedzialny: Dopharma).

Nie należy łączyć danych dotyczących pozostałości w celu obliczenia okresu karencji dla wszystkich produktów, ponieważ w badaniach tych stosowano różne schematy dawkowania.

Uważa się, że do wyżej wymienionych produktów należy stosować okresy karencji 103, 192 i 139 dni, obliczone na podstawie właściwych dla nich badań, w zakresie, w jakim zalecany schemat dawkowania jest identyczny z tym, który został zastosowany w odpowiednim badaniu, lub gdzie całkowita ekspozycja na lek jest mniejsza lub równa wynikającej z badania.

Dla tych produktów wymienionych w powyższym akapicie, dla których maksymalna zalecana dawka jest wyższa od zastosowanej w odpowiednim badaniu dotyczącym pozostałości, należy stosować najdłuższy okres karencji, wyprowadzony bezpośrednio z danych dotyczących pozostałości, tj. 192 dni, przy zastrzeżeniu, że całkowita dawka zgodna z ChPL nie przekracza całkowitej dawki podanej w badaniu, na podstawie którego taki okres karencji został obliczony (tj. 24 mg gentamycyny na kg mc.).

W przypadku produktów, dla których przedłożone badanie zanikania pozostałości nie obejmuje zalecanego schematu dawkowania, lub dla produktów, gdzie nie są dostępne dane, należy stosować najdłuższy okres karencji obliczony bezpośrednio z danych dotyczących zanikania pozostałości, tj. 192 dni. Dotyczy to schematu dawkowania 4 mg/kg mc. co 12 godz. przez 3 dni oraz objętości wstrzyknięcia 20 ml dla stężenia 40 mg/ml. Można uznać, że ten okres karencji jest wystarczający, tak by różnice w składzie produktów, które mogą wpływać na schemat zaniku pozostałości, nie stanowiły zagrożenia. Każdy taki wpływ powinien pozostać ograniczony w odniesieniu do dostępnych składów produktów, uwzględniając bardzo długi okres, w którym ma miejsce zanik pozostałości, i uwzględniając to, że wszystkie produkty, których dotyczy niniejszy dokument, są roztworami wodnymi. Okresu karencji 192 dni nie można zastosować do produktów, dla których całkowita zalecana dawka jest większa od dawki zastosowanej w badaniu zanikania pozostałości, tj. 24 mg gentamycyny na kg mc.

W przypadku produktów, dla których całkowita dawka przekracza tę, dla której dostępne są wiarygodne dane dotyczące pozostałości (tj. dla produktów podawanych w całkowitej dawce większej

od 24 mg gentamycyny na kg mc. w przypadku bydła), CVMP wyraża zgodę na ekstrapolowanie okresów karencji na podstawie zasad farmakokinetyki. Nie jest to standardowe podejście i nie jest ono wymienione w zaleceniach CVMP. Jednak w kontekście niniejszej procedury, gdzie produkty są już dopuszczone do obrotu i gdzie dostępne są ograniczone dane dotyczące zanikania pozostałości, zastosowanie tego pragmatycznego podejścia uznano za dopuszczalny sposób utrzymania dostępności produktów leczniczych, przy zapewnieniu bezpieczeństwa dla konsumentów. Podejście farmakokinetyczne wykorzystuje okres połowicznego zaniku pozostałości w tkankach, okres karencji ustalony na podstawie tych danych oraz dawki podawane w celu ustalenia okresu karencji na podstawie następującego wzoru:

$$WP_{new} = WP_{old} + \{\log_2(D_{new}/D_{old}) \times T_{1/2}(final\ phase)\}^{rounded\ up}$$

Gdzie: WP_{new} jest okresem karencji dla produktu, dla którego należy obliczyć okres karencji; WP_{old} jest okresem karencji dla produktu, dla którego proponuje się ekstrapolację; D_{new} jest dawkowaniem produktu, dla którego należy obliczyć okres karencji; D_{old} jest dawkowaniem produktu, dla którego proponuje się ekstrapolację; $T_{1/2}(final\ phase)$ jest końcowym okresem połowicznego zaniku.

Obliczenie to stosuje się pod warunkiem, że kinetyka zanikania pozostałości jest liniowa i że, gdy zawartość pozostałości spadnie poniżej MRL, dystrybucja w tkankach jest zakończona. Obliczony okres połowicznego zaniku wynosi 20,41 dni. Dzięki tej metodzie otrzymuje się zalecany ekstrapolowany okres karencji 214 dni na podstawie maksymalnej zalecanej dawki dla większości produktów, tj. 50 mg gentamycyny na kg mc. Tyko w przypadku jednego produktu (Gentamicin Bremer Pharma, dopuszczony do obrotu na Łotwie, podmiot odpowiedzialny: Bremer Pharma) zaleca się większą dawkę całkowitą, 80 mg gentamycyny na kg mc. W takim przypadku ekstrapolowany okres karencji wynosi 228 dni.

Należy podkreślić, że metoda ekstrapolacji jest podejściem pragmatycznym, którego celem jest zachowanie dostępności produktu, przy jednoczesnym zapewnieniu bezpieczeństwa dla konsumentów. Przyjmuje się, że istnieje pewien stopień niepewności w odniesieniu do okresu połowicznego zaniku i liniowości kinetyki zaniku pozostałości, przy czym oba warunki muszą być spełnione, aby można było prawidłowo wykorzystać ekstrapolację. Celem jest odniesienie się do tych produktów, objętych niniejszą procedurą, dla których maksymalna dawka zalecana jest duża i dla których nie można ustalić okresu karencji w sposób konwencjonalny na podstawie danych dotyczących pozostałości. W przypadku produktów, dla których maksymalna zalecana dawka jest mniejsza od zastosowanej w badaniach, w których uzyskano najdłuższy okres karencji (24 mg gentamycyny na kg mc.), ekstrapolacji nie uważa się za właściwą, ponieważ w efekcie zastosowania najdłuższego obliczonego okresu karencji obejmuje on cały margines bezpieczeństwa w celu zrekompensowania braku określonych i odpowiednich danych.

Niektóre z produktów można stosować u zwierząt starszych od wykorzystanych w badaniach, co prowadzi do wyższych całkowitych objętości wstrzyknięcia, co z kolei może pociągać za sobą wolniejszy zanik pozostałości ze względu na zmniejszony stosunek powierzchni do objętości bolusa w miejscu wstrzyknięcia. Dlatego też okresów karencji nie można ekstrapolować na większe objętości wstrzyknięcia niż zastosowane w badaniach. Wydaje się jednak na podstawie wszystkich zebranych danych, że co najmniej w przypadku objętości wstrzyknięcia do 20 ml u cieląt miejsce wstrzyknięcia nie jest tkanką ograniczającą i dlatego można uznać, że ryzyko dla konsumenta w związku z większą objętością wstrzyknięcia pozostanie niskie.

Dla zwierząt przeżuwiających ustalono okres karencji 192 dni; jednak Komitet uznał, że stosuje się on również do nieprzeżuwiających cieląt. W istocie, produkty, o których mowa, są przeznaczone do wstrzyknięć pozajelitowych i stąd wpływ fizjologii trawienia jest ograniczony. Ponadto porównanie badań produktów Aagent 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań (podmiot odpowiedzialny: Fatro) i Gentaject 10% (podmiot odpowiedzialny: Dopharma) pokazuje, że zanikanie pozostałości nie jest wolniejsze

u bardzo młodych zwierząt, ponieważ okres karencji jest krótszy (103 dni) w przypadku cieląt w pierwszym miesiącu życia otrzymujących preparat mlekozastępczy i stały suplement niż w przypadku starszych cieląt otrzymujących paszę stałą. Zostało to w pewnym stopniu potwierdzone przez szybki zanik pozostałości obserwowany w przypadku produktu Forticine Solution 1% (podmiot odpowiedzialny: Vetoquinol), w badaniu prowadzonym na młodych cielętach karmionych preparatami mlekozastępczymi. Ponadto okres zaniku pozostałości dla gentamycyny jest długi i w większości przypadków obejmuje okres, w którym zwierzęta - przynajmniej częściowo - będą przeżuwały.

Zanikanie pozostałości w mięsie i podrobach wieprzowych

We wszystkich przedłożonych badaniach dotyczących zanikania pozostałości gentamycynę stosowano w postaci roztworu wodnego do wstrzykiwania i podawano domięśniowo.

Przedłożono badanie dotyczące produktu Aagent 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań (podmiot odpowiedzialny: Fatro). Badanie prowadzone na prosiętach jest zgodne z DPL; projekt badania jest zgodny z obowiązującymi normami. Badanie prowadzono na prosiętach w pierwszym miesiącu życia. W grupach liczących po 5 prosiąt podawano lek w dawce 4 mg/kg mc. raz na dobę przez 3 dni i dokonywano uboju po 30, 40, 50 i 60 dniach od podania ostatniej dawki. Nerki, wątrobę, skórę i tłuszcz, tkankę mięśniową i miejsce wstrzyknięcia (rdzeń i otoczenie) poddano analizie zwalidowaną metodą HPLC/MS-MS. Analiza wyników dla każdej tkanki daje maksymalny okres karencji 66 dni, w odniesieniu do zanikania pozostałości w skórze z tłuszczem i w miejscu wstrzyknięcia, który obliczono metodą alternatywną.

Produkt Aagent 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań poddawano również testom w badaniach zanikania pozostałości u dorosłych świń. Badanie jest zgodne z DPL; jest ono traktowane przez podmiot odpowiedzialny (Fatro) jako badanie wstępne. Nie poddano analizie próbek z otoczenia miejsca wstrzyknięcia. Nie poddano analizie próbek skóry z tłuszczem; pobrano tylko próbki tłuszczu. Oznaczona pozostałość (gentamycyna) nie odpowiadała wyznaczonej pozostałości znacznikowej, a dolna granica oznaczalności (LLOQ) metody HPLC-MS/MS była równa MRL dla tkanki mięśniowej i tłuszczu. Nie przedstawiono danych dotyczących stabilności. Grupy liczące po 4 dorosłe świny, którym podawano lek w dawce 4 mg/kg mc. raz na dobę przez 5 dni, poddano ubojowi po 7, 21, 35 i 49 dniach od podania ostatniej dawki; analizie poddano próbki pobrane z nerek, wątroby, tłuszczu, tkanki mięśniowej i miejsca wstrzyknięcia. W dniu 49. badania, kiedy pobrano ostatnie próbki, stężenie we wszystkich próbkach pobranych z nerek i wątroby przekraczało MRL, przy czym niektóre stężenia w nerkach były ponad dwukrotnie wyższe, a w wątrobie ponad trzykrotnie wyższe od obowiązujących wartości MRL. Poza tym w jednym przypadku stężenie w miejscu wstrzyknięcia w dniu 49. było nadal nieco wyższe od MRL. Dlatego na podstawie tych danych nie można ustalić wiarygodnej długości okresu karencji.

Przedłożono wyniki innego badania na świniami dotyczącego produktu Vetrigen (podmiot odpowiedzialny: Ceva Sante Animale), ale badanie to nie było zgodne z DLP. Badanie przeprowadzono na zwierzętach o masie 23 do 27 kg. W grupach liczących tylko po 3 prosięta podawano lek w dawce 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez 4,5 dnia (9 wstrzyknięć) i dokonywano uboju po 15 i 60 dniach od podania ostatniej dawki. Analizie metodami mikrobiologicznymi, dla których nie są dostępne odpowiednie dane walidacyjne, poddawano nerki, wątrobę, tłuszcz, tkankę mięśniową oraz miejsce wstrzyknięcia, bez kontroli wokół miejsca wstrzyknięcia. Podczas ostatniego uboju, tj. w dniu 60., poziomy pozostałości były poniżej MRL w wątrobie i w nerkach, natomiast nie można było dojść do jednoznacznych wniosków w stosunku do tłuszczu, tkanki mięśniowej, a szczególnie miejsca wstrzyknięcia, ponieważ odnośna granica czułości była dwukrotnie wyższa niż MRL. Na podstawie tego badania nie można było ustalić wiarygodnej długości okresu karencji.

Badanie dotyczące produktu Gentavall 5 mg/ml (podmiot odpowiedzialny: Mevet) nie było jednoznacznie zgodne z DPL (w badaniu zastosowano zaskakująco niską dawkę 5 mg na jedno zwierzę,

u nowo narodzonych prosiąt (w wieku 3-5 dni), podaną jednorazowo). Poza tym można je uznać za zgodne z obowiązującymi normami, chociaż nie poddano analizie tkanki mięśniowej (poza miejscem wstrzyknięcia) i tłuszczu; można zaakceptować taki stan rzeczy, ponieważ tkanki te uznaje się za nieograniczające w odniesieniu do zaniku pozostałości gentamycyny. Zastosowano zwalidowaną metodę analityczną HPLC-MS/MS. Uboju dokonano po 40, 45 i 50 dniach od podania ostatniej dawki leku, w grupach liczących po 4 zwierzęta. Poddano analizie nerki, wątrobę i miejsce wstrzyknięcia. Ze względu na wielkość zwierząt nie pobrano próbki kontrolnej wokół miejsca wstrzyknięcia. Zgodnie z oczekiwaniami w związku z wielkością dawki podanej zanik pozostałości we wszystkich tkankach wydaje się szybki i wartości poniżej MRL odnotowano w pierwszym punkcie czasowym, tj. po 40 dniach. Okres karencji obliczony metodą alternatywną na podstawie tych danych, z zakresem błędu 10% i w odniesieniu do jednorazowej dawki 5 mg/zwierzę, wynosi 44 dni dla prosiąt.

Badanie zgodne z DPL dotyczące bydła i świń przeprowadzono z produktem Gentamicin 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań (podmiot odpowiedzialny: Vetprom), stosując metodę analityczną ELISA. Przedstawione wyniki mają postać bardziej podsumowania niż wyczerpującego raportu. Pełne dane walidacyjne nie są dostępne. Zanikanie pozostałości obserwowano tylko w nerkach i wątrobie; co istotne, miejsce wstrzyknięcia nie zostało poddane analizie. W każdym punkcie czasowym poddano ubojowi tylko dwa zwierzęta. Badanie przeprowadzono na zwierzętach przeżuujących (350-380 kg) i na świnich (35-40 kg). Zwierzętom podawano dawkę 4 mg/kg mc. w odstępach 12-godzinnych pierwszego dnia, a następnie co 24 godziny do piątego dnia włącznie. Uboju grup świń dokonano po 14, 28, 35 i 40 dniach od podania ostatniej dawki leku. Poziom pozostałości w nerkach i w wątrobie w dniu 28. badania był dużo niższy od MRL. Jednak ze względu na wady badania nie można było na jego podstawie ustalić wiarygodnej długości okresu karencji.

W raportach z oceny wniosku w sprawie odnowienia, przeprowadzonej przez właściwy organ krajowy w Belgii, zidentyfikowano dwa badania uzasadniające okres karencji odpowiednio dla produktu Genta-kel 5% (podmiot odpowiedzialny: Kela) i Gentaveto-5 u cieląt (podmiot odpowiedzialny: VMD). Nie jest dostępny pełny raport z badania produktu Genta-kel 5%, natomiast dla badania produktu Gentaveto-5 przedstawiono pełny raport.

W badaniu produktu Genta-kel 5% (podmiot odpowiedzialny: Kela) prosiętom podawano dawkę 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę; nie można ustalić okresu leczenia. Uboju dokonano po 3, 10, 17, 27, 67 i 89 dniach od podania ostatniej dawki leku, w grupach liczących po 4 lub 5 zwierząt. Nerki, wątrobę, tłuszcz, tkankę mięśniową i miejsce wstrzyknięcia (bez próbki pobranej z otoczenia) poddano analizie zwalidowaną metodą LC-MS/MS; wyników dla tłuszczu nie podano. Na podstawie tego badania nie można ustalić okresu karencji, ponieważ we wszystkich tkankach, dla których dostępne są odpowiednie dane, poziom pozostałości był wyższy od MRL w ostatnim punkcie czasowym, tj. po 89 dniach od podania ostatniej dawki leku.

Badanie produktu Gentaveto-5 (podmiot odpowiedzialny: VMD) prowadzono na świnich o masie 3,75 do 8 kg, którym podawano dawkę 5 mg/kg mc. co 12 godz. przez 5 dni. Uboju dokonano po 14, 42, 70 i 112 dniach od podania ostatniej dawki leku, w grupach liczących po 5 zwierząt. Analizie zanikania pozostałości zwalidowaną metodą LC-MS/MS poddawano nerki, wątrobę, skórę+tłuszcz oraz miejsca wstrzyknięcia. W badaniu nie pobrano próbki kontrolnej z otoczenia miejsca wstrzyknięcia, ale analizie poddano 2 miejsca wstrzyknięcia dla każdego zwierzęcia i uznano, że te miejsca wstrzyknięcia są wystarczająco blisko siebie. W dniu 112. po ostatnim wstrzyknięciu leku, który był ostatnim punktem czasowym, wszystkie stężenia były poniżej MRL. Zatwierdzony okres karencji 146 dni otrzymano przy zastosowaniu metody alternatywnej z zakresem bezpieczeństwa 30%; można go uznać za bezpieczny dla konsumentów.

Okres karencji dla świń

W przypadku gatunku docelowego, jakim jest świnia, zidentyfikowano trzy badania, na podstawie których można ustalić wystarczająco wiarygodną długość okresu karencji. Są to badania produktów: Gentavall 5 mg/ml (podmiot odpowiedzialny: Mevet), Aagent 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań (podmiot odpowiedzialny: Fatro) i Gentaveto-5 (podmiot odpowiedzialny: VMD). Okresy karencji to, odpowiednio, 44, 66 i 146 dni. Nie dotyczą one takiego samego dawkowania.

Należy zwrócić uwagę na to, że okres karencji 44 dni dla prosiąt otrzymany na podstawie badania produktu Gentavall 5 mg/ml (podmiot odpowiedzialny: Mevet) odpowiada bardzo specyficznym warunkom stosowania (jedno wstrzyknięcie 5 mg u nowo narodzonych prosiąt).

Uważa się, że do wyżej wymienionych produktów należy stosować okresy karencji 44, 66 i 146 dni, obliczone na podstawie właściwych dla nich badań, w zakresie, w jakim zalecany schemat dawkowania jest identyczny z tym, który został zastosowany w odpowiednim badaniu, lub gdzie całkowita ekspozycja na lek jest mniejsza lub równa wynikającej z badania.

Dla tych produktów wymienionych w powyższym akapicie, dla których maksymalna zalecana dawka jest wyższa od zastosowanej w odpowiednim badaniu dotyczącym pozostałości, należy stosować najdłuższy okres karencji, wyprowadzony bezpośrednio z danych dotyczących pozostałości, tj. 146 dni, przy zastrzeżeniu, że całkowita dawka zgodna z ChPL nie przekracza całkowitej dawki podanej w badaniu, na podstawie którego taki okres karencji został obliczony (tj. 50 mg gentamycyny na kg mc.).

Okres karencji 146 dni można stosować również dla innych produktów, przy zastrzeżeniu, że całkowita dawka zgodna z zaleceniami nie przekracza całkowitej dawki zastosowanej w odpowiednim badaniu (50 mg gentamycyny na kg mc.). Należy zauważyć, że dawka zastosowana w odpowiednim badaniu (50 mg gentamycyny na kg mc.) wydaje się obejmować wszystkie zalecane obecnie schematy dawkowania. Można uznać, że taki najdłuższy okres karencji w wystarczającym stopniu obejmuje ewentualne skutki różnic w składzie produktów. W istocie, z dostępnych składów produktów można wywnioskować, że są one do siebie bardzo podobne, łącznie z powszechnie stosowanymi konserwantami i systemami buforowymi, które nie powinny wpływać na szybkość wchłaniania i które są obecne w bardzo małych ilościach względnych. Poza tym okres, w którym ma miejsce zanik pozostałości, jest bardzo długi, a wszystkie produkty, których dotyczy niniejszy dokument, są roztworami wodnymi.

W przypadku świń wszystkie okresy karencji odnoszą się do maksymalnej wstrzykniętej objętości 1 ml dla stężenia 50 mg/ml i nie można ich bezpośrednio ekstrapolować na większe objętości ani na większe dawki na jedno miejsce wstrzyknięcia. Dlatego objętość wstrzyknięcia należy ograniczyć do maksimum 1 ml na jedno miejsce wstrzyknięcia lub do 50 mg gentamycyny na jedno miejsce wstrzyknięcia dla produktów o mocy przekraczającej 50 mg gentamycyny na ml.

Dane dotyczące zanikania pozostałości w mleku krowim

Jedynie dane na temat zanikania pozostałości gentamycyny dotyczą produktu Aagent 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań (podmiot odpowiedzialny: Fatro), chociaż produkt ten nie jest dopuszczony do stosowania u krów podczas laktacji. Badanie to jest traktowane przez podmiot odpowiedzialny jako badanie pilotażowe i przeprowadzono je na 8 zwierzętach. Oznaczona pozostałość (gentamycyna) nie odpowiadała wyznaczonej pozostałości znacznikowej, a dostępne dane nie umożliwiają sprawdzenia walidacji metody analitycznej HPLC-MS/MS. Dawkę leku 4 mg/kg mc. podawano raz na dobę przez 5 dni. Poziom pozostałości w mleku oznaczono po 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 i 96 godzinach od podania ostatniej dawki leku. Mała liczba zwierząt i punktów czasowych nie pozwalały na analizę wyników metodami statystycznymi TTSC (time to safe concentration – czas potrzebny do osiągnięcia bezpiecznego stężenia) lub SCLR (stężenie bezpieczne obliczone metodą regresji liniowej i umożliwiające pomiary poniżej granicy oznaczalności), zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi

wyznaczania okresów karencji dla mleka (EMA/CVMP/473/98)³. W wyniku zastosowania metody SCPM (stężenie bezpieczne na podstawie danych dla punktu czasowego, umożliwiające zastosowanie danych poniżej granicy oznaczalności) obliczono okres karencji 72 godziny, który odpowiada pierwszym punktom czasowym, w których wszystkie stężenia są poniżej MRL, chociaż poziom pozostałości był poniżej MRL dla 7 spośród 8 zwierząt po 48 godzinach od podania ostatniej dawki leku. Danych z tego badania nie uznano za odpowiednie dla obliczenia okresu karencji dla mleka.

W badaniu pozostałości gentamycyny w mleku, opisanym w CVMP EPMAR (EMA/CVMP/619817/2015)⁴, pięciu krowom w okresie laktacji podawano domięśniowo powtarzane dawki 4 mg gentamycyny/kg mc./dzień przez 3 dni. Próbki mleka pobierano do 90 godzin od podania ostatniej dawki leku.

Pozostałości gentamycyny w tkankach jadalnych i mleku określono metodą mikrobiologiczną przy granicy oznaczalności 50 µg/kg (1/2 MRL). W żadnej z pobranych próbek mleka nie oznaczono pozostałości o aktywności antybakteryjnej, co wskazuje na bardzo szybkie zanikanie pozostałości leku.

Przyjmując podejście pragmatyczne, którego celem jest zapewnienie dostępności produktu dla krów w okresie laktacji przy jednoczesnym zapewnieniu bezpieczeństwa dla konsumentów, uważa się za odpowiednie zastosowanie maksymalnego aktualnie zatwierdzonego okresu karencji, tj. 7 dni, do wszystkich produktów, dla których krowy w okresie laktacji są gatunkiem wskazanym. Taki okres karencji obejmuje szeroki margines bezpieczeństwa w odniesieniu do dostępnych danych.

Uwagi ogólne

Na podstawie informacji udostępnionych CVMP wydaje się, że istnieje kilka produktów, dla których w informacji o produkcie podane są nieprecyzyjne instrukcje dotyczące dawkowania. Obowiązkiem właściwych organów krajowych jest zastosowanie zaleceń wyrażonych w niniejszej opinii na podstawie zalecanej maksymalnej dawki zgodnie z zatwierdzoną ChPL i podjęcie działań w przypadku, gdy zaleceń z informacji o produkcie nie można właściwie zinterpretować.

Nie wydaje się prawdopodobne, aby skutkiem podawania dożylnego były wyższe poziomy pozostałości w porównaniu z podaniem domięśniowym; w konsekwencji, okresy karencji obliczone dla podawania podskórnego mogą być zalecane dla podawania dożylnego. Jednak podskórna droga podawania leku nie jest już zalecana dla bydła i świń, ponieważ kinetyka zanikania pozostałości z miejsca wstrzyknięcia jest nieznana i może być ograniczająca.

To samo uzasadnienie jako podstawa dla okresów karencji dla produktów zawierających gentamycynę jako jedyną substancję czynną można zastosować do gentamycyny w skojarzeniu z trimetoprymem i sulfadimetoksyną. W istocie, uwzględniając szczególnie długi okres pozostawiania gentamycyny w tkankach, w odróżnieniu od innych substancji w produktach skojarzonych, uwzględniając okresy karencji na ogół akceptowane dla produktów zawierających trimetoprym i sulfonamidy, nie ma powodu, aby oczekiwać długotrwałych efektów pozostałości spowodowanych przez interakcje.

Wreszcie powtarzanie cyklu leczenia w obrębie pewnych ram czasowych może z dużym prawdopodobieństwem doprowadzić do gromadzenia pozostałości gentamycyny w wątrobie, nerkach i potencjalnie w miejscu wstrzyknięcia u leczonych zwierząt i dlatego w informacji o produkcie należy wyraźnie wskazać, że należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W ramach niniejszej procedury wyjaśniającej nie oceniano jakości, bezpieczeństwa zwierząt docelowych, bezpieczeństwa użytkowników, ryzyka środowiskowego ani skuteczności leków.

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

Okres karencji dla bydła (mleko i mięso) oraz świń należy dostosować zgodnie z zaleceniem w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów.

Podskórna droga podawania leku nie jest już zalecana dla bydła i świń, ponieważ kinetyka zanikania pozostałości z miejsca wstrzyknięcia jest nieznana i może być ograniczająca.

Do informacji o produkcie należy włączyć zdanie ostrzegające, że należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktów objętych procedurą uznano za dodatni przy zastrzeżeniu dokonania zalecanych zmian w informacji o produkcie (zob. aneks III).

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Mając na uwadze, że:

- w związku z danymi dotyczącymi zanikania pozostałości w organizmach bydła i świń CVMP uznał, że okresy karencji dla bydła (mleko i mięso) oraz świń należy dostosować w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów;
- w przypadku braku danych dotyczących zanikania pozostałości przy podskórnej drodze podania leku, CVMP uznał, że podskórna droga podania leku dla bydła i świń powinna zostać usunięta z informacji o produkcie;
- powtarzany cykl leczenia w obrębie pewnych ram czasowych może z dużym prawdopodobieństwem doprowadzić do gromadzenia pozostałości gentamycyny w wątrobie, nerkach i potencjalnie w miejscu wstrzyknięcia u leczonych zwierząt, CVMP uznał, że informacja o produkcie musi zawierać zdanie ostrzegające, że należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji;
- CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktów objętych procedurą pozostaje dodatni przy zastrzeżeniu dokonania zalecanych zmian w informacji o produkcie;

CVMP zalecił wprowadzenie poprawek w treści pozwoleń na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających gentamycynę w postaci roztworu do wstrzykiwań, przeznaczonych do podawania świnom i bydłu (zob. aneks I) w celu zmiany treści charakterystyk, oznakowania i ulotek dołączanych do opakowań produktów leczniczych weterynaryjnych zgodnie z zaleconymi zmianami w informacjach o produkcie określonymi w aneksie III.

Aneks III

**Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki,
oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej produktu
leczniczego weterynaryjnego**

A. Dla produktu Aagent 50 mg/ml wymienionego w aneksie I (podmiot odpowiedzialny: Fatro S.p.A.)

Jeśli dawka maksymalna zalecana w dokumentach informacyjnych dotyczących leku nie przekracza 12 mg gentamycyny na kg mc. u bydła i świń, należy stosować poniższe sformułowania:

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u cieląt i prosiąt.

U świń nie stosować więcej niż 1 ml w jednym miejscu wstrzyknięcia.

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

4.11 Okres(-y) karencji

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Cieleta:

Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylnie: Mięso i podroby: 103 dni.

Prosieta:

Mięso i podroby: 66 dni.

Oznakowanie opakowań:

7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u cieląt i prosiąt.

8. OKRES KARENCJI

Cieleta:

Domięśniowo, dożylnie: Mięso i podroby: 103 dni.

Prosieta:

Mięso i podroby: 66 dni.

Ulotka informacyjna:

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u cieląt i prosiąt.

U świń nie stosować więcej niż 1 ml w jednym miejscu wstrzyknięcia.

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

10. OKRES KARENCJI

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Cieleta:

Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylne: Mięso i podroby: 103 dni.

Prosieta:

Mięso i podroby: 66 dni.

B. Dla produktu Genta-ject 10% wymienionego w aneksie I (podmiot odpowiedzialny: Dopharma Research B.V.)

Jeśli bydło i/lub świnie są już zatwierdzone jako gatunki docelowe i przy zastrzeżeniu, że dawka maksymalna zalecana w dokumentach informacyjnych dotyczących leku nie przekracza 12 mg gentamycyny na kg mc. u bydła i 50 mg gentamycyny na kg mc. u świń, należy stosować poniższe sformułowania dotyczące odpowiedniego gatunku:

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła i świń.

U świń nie stosować więcej niż 50 mg gentamycyny w jednym miejscu wstrzyknięcia.

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

4.11 Okres(-y) karencji

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Bydło:

Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylnie: Mięso i podroby: 139 dni.

Świnie:

Mięso i podroby: 146 dni.

Oznakowanie opakowań:

7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła i świń.

8. OKRES KARENCJI

Bydło:

Domięśniowo, dożylnie: Mięso i podroby: 139 dni.

Świnie:

Mięso i podroby: 146 dni.

Ulotka informacyjna:

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła i świń.

U świń nie stosować więcej niż 50 mg gentamycyny w jednym miejscu wstrzyknięcia.

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

10. OKRES KARENCJI

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Bydło:

Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylne: Mięso i podroby: 139 dni.

Świnie:

Mięso i podroby: 146 dni.

C. Dla produktu Gentavall 5 mg/ml wymienionego w aneksie I (podmiot odpowiedzialny: Mevet S.A.U.)

Jeśli dawka maksymalna zalecana w dokumentach informacyjnych dotyczących leku nie przekracza 5 mg gentamycyny na jedno zwierzę w przypadku świń, należy stosować poniższe sformułowania:

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.11 Okres(-y) karencji

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Prosięta:

Mięso i podroby: 44 dni.

Oznakowanie opakowań:

8. OKRES KARENCJI

Prosięta:

Mięso i podroby: 44 dni.

Ulotka informacyjna:

10. OKRES KARENCJI

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Prosięta:

Mięso i podroby: 44 dni.

D. Dla produktu Gentaveto-5 (50 mg/ml) wymienionego w aneksie I (podmiot odpowiedzialny: V.M.D. n.v.)

Jeśli dawka maksymalna zalecana w dokumentach informacyjnych dotyczących leku nie przekracza 50 mg gentamycyny na kg mc. u świń, należy stosować poniższe sformułowania:

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

U świń nie stosować więcej niż 1 ml w jednym miejscu wstrzyknięcia.

4.11 Okres(-y) karencji

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Świnie:

Mięso i podroby: 146 dni.

Oznakowanie opakowań:

7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

8. OKRES KARENCJI

Świnie:

Mięso i podroby: 146 dni.

Ulotka informacyjna:

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

U świń nie stosować więcej niż 1 ml w jednym miejscu wstrzyknięcia.

10. OKRES KARENCJI

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Świnie:

Mięso i podroby: 146 dni.

E. Dla produktu Gentamicin Bremer Pharma wymienionego w aneksie I (podmiot odpowiedzialny: Bremer Pharma GmbH)

Jeśli dawka maksymalna zalecana w dokumentach informacyjnych dotyczących leku nie przekracza 80 mg gentamycyny na kg mc. u bydła, należy stosować poniższe sformułowania:

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła.

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

4.11 Okres(-y) karencji

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Bydło:

Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylnie: Mięso i podroby: 228 dni.

Oznakowanie opakowań:

7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła.

8. OKRES KARENCJI

Bydło:

Domięśniowo, dożylnie: Mięso i podroby: 228 dni.

Ulotka informacyjna:

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła.

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

10. OKRES KARENCJI

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Bydło:

Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylnie: Mięso i podroby: 228 dni.

F. Dla wszystkich pozostałych produktów wymienionych w aneksie I, dla których zalecane dawki całkowite nie przekraczają 24 mg gentamycyny na kg mc. u bydła i 50 mg gentamycyny na kg mc. u świń

Jeśli bydło i (lub) świny są zatwierdzone jako gatunki docelowe i przy zastrzeżeniu, że dawka maksymalna zalecana w dokumentach informacyjnych dotyczących leku nie przekracza 24 mg gentamycyny na kg mc. u bydła i 50 mg gentamycyny na kg mc. u świń, należy stosować poniższe sformułowania dotyczące odpowiedniego gatunku:

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła i świń.

Dla produktów o mocy do 50 mg gentamycyny na ml: U świń nie stosować więcej niż 1 ml w jednym miejscu wstrzyknięcia.

Dla produktów o mocy powyżej 50 mg gentamycyny na ml: U świń nie stosować więcej niż 50 mg gentamycyny w jednym miejscu wstrzyknięcia.

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

4.11 Okres(-y) karencji

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Bydło:

Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylnie: Mięso i podroby: 192 dni.

Świnie:

Mięso i podroby: 146 dni.

Oznakowanie opakowań:

7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła i świń.

8. OKRES KARENCJI

Bydło:

Domięśniowo, dożylnie: Mięso i podroby: 192 dni.

Świnie:

Mięso i podroby: 146 dni.

Ulotka informacyjna:

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła i świń.

Dla produktów o mocy do 50 mg gentamycyny na ml: U świń nie stosować więcej niż 1 ml w jednym miejscu wstrzyknięcia.

Dla produktów o mocy powyżej 50 mg gentamycyny na ml: U świń nie stosować więcej niż 50 mg gentamycyny w jednym miejscu wstrzyknięcia.

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

10. OKRES KARENCJI

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Bydło:

Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylnie: Mięso i podroby: 192 dni.

Świnie:

Mięso i podroby: 146 dni.

G. Dla produktów wymienionych w aneksie I, dla których zalecane są dawki całkowite od 24 mg gentamycyny na kg mc. do 50 mg gentamycyny na kg mc. dla bydła

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła.

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

4.11 Okres(-y) karencji

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Bydło:

Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylne: Mięso i podroby: 214 dni.

Oznakowanie opakowań:

7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła.

8. OKRES KARENCJI

Bydło:

Domięśniowo, dożylne: Mięso i podroby: 214 dni.

Ulotka informacyjna:

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła.

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

10. OKRES KARENCJI

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Bydło:

Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylne: Mięso i podroby: 214 dni.

H. Dla produktów wymienionych w aneksie I, dla których krowy w okresie laktacji zostały zatwierdzone jako gatunek docelowy

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła.

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

4.11 Okres(-y) karencji

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Bydło:

Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylnie:

Mięso i podroby: *zgodnie z zaleceniem w odpowiednich punktach aneksu III powyżej.*

Mleko: 7 dni.

Oznakowanie opakowań:

7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła.

8. OKRES KARENCJI

Bydło:

Domięśniowo, dożylnie:

Mięso i podroby: *zgodnie z zaleceniem w odpowiednich punktach aneksu III powyżej.*

Mleko: 7 dni.

Ulotka informacyjna:

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Usunąć wszelkie zbędne odwołania do stosowania podskórnego u bydła.

Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca.

10. OKRES KARENCJI

Ze względu na akumulację gentamycyny w wątrobie, nerkach i w miejscu wstrzyknięcia należy unikać powtarzania cyklu leczenia w okresie karencji.

Bydło:

Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylnie:

Mięso i podroby: *zgodnie z zaleceniem w odpowiednich punktach aneksu III powyżej.*

Mleko: 7 dni.