

## **Anexo I**

**Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, vias de administração e requerentes/titulares das autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos, vitelos, suínos, equinos, potros, caninos, felinos	SC, IM, IV lenta
Bélgica	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos, caninos, felinos	SC, IM, IV lenta
Bélgica	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Suínos	IM
Bélgica	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos (vitelos)	IM
Bulgária	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжектионен разтвор  GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, caninos, felinos	IM, SC, IV

Bulgária	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор  GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicina	40 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, caninos, felinos	IM, SC, IV
Bulgária	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100  GENTA-100	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, vitelos, suínos	IM
Bulgária	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор /  GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamicina	40 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, caninos, felinos	IM, SC
Croácia	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicina	80 mg/ml	solução injetável	Bovinos, equinos não destinados à produção de alimentos, suínos, caninos, felinos	IM (bovinos, suínos), IV (equinos), SC (caninos, felinos)
Croácia	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicina	80 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos, caninos, felinos	IM, SC

Chipre	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT, 50 mg/ml, solution for injection for calves and piglets up to one month old.	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Vitelos e leitões até 1 mês de idade	IM, SC, IV lenta
Chipre	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamicina	85.0 mg/ml	solução injetável	Bovinos, caninos, felinos	IM, SC, IV lenta
República Checa	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Vitelos, potros e leitões com 1 mês de idade	IM, SC, IV lenta
República Checa	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicina	81 mg/ml	solução injetável	Vitelos, suínos, caninos	IM, IV
Estónia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos	IM

Estónia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos	IM
Estónia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Vitelos, caninos	IM, IV, SC
Estónia	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Vitelos, caninos	IM, IV
França	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicina	40000 UI/ml	solução injetável	Vitelos, caninos, felinos	IM, IV
França	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicina	40000 UI/ml	solução injetável	Vitelos	IM, IV
França	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicina	40000 UI/ml	solução injetável	Vitelos, caninos, felinos	IM, IV

França	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicina	50000 UI/ml	solução injetável	Vitelos, leitões	IM
Alemanha	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos declarados como não destinados a abate para consumo humano, caninos, felinos	IM, IV, SC
Alemanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos declarados como não destinados a abate para consumo humano, caninos, felinos	IM, IV, SC
Alemanha	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Löhner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos declarados como não destinados a abate para consumo humano, caninos, felinos	IM, IV, SC

Alemanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos declarados como não destinados a abate para consumo humano, caninos, felinos	IM, IV, SC
Alemanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos declarados como não destinados a abate para consumo humano, caninos, felinos	IM, IV, SC
Alemanha	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicina	85 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos declarados como não destinados a abate para consumo humano, caninos, felinos	IM, IV, SC
Alemanha	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos, caninos, felinos	IM, IV, SC

Alemanha	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, caninos, felinos, aves de estimação	IM, IV, SC
Grécia	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Vitelos, caninos, felinos	IM
Grécia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Vitelos, suínos, caninos	IM
Hungria	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, caninos	Bovinos, suínos: IM Caninos: IM ou SC
Irlanda	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos	IM
Itália	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Vitelos, leitões (no 1.º mês de vida)	IM, SC, IV lenta

Itália	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Vitelos, leitões (no 1.º mês de vida)	IM, SC, IV lenta
Itália	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Vitelos, leitões, caninos, felinos	IM, IV, intraperitoneal
Letónia	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos, caninos, felinos	IM, IV, SC
Letónia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicina	85 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos, caninos, felinos	IM, IV, SC
Letónia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, equinos, caninos, felinos	IM, IV, SC
Letónia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos, caninos	IM, IV, SC

Letónia	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim sulfato de gentamicina sulfadimetox ina	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos, caninos, felinos	IM
Letónia	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos, caninos, felinos	IM, SC, IV lenta
Letónia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, caninos	IM, SC, IV lenta
Letónia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, equinos, caninos, felinos	IM, SC, IV lenta
Lituânia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, equinos, caninos, felinos	IM, IV, SC
Lituânia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, vitelos, suínos, leitões, equinos, caninos, felinos	IM, IV, SC

Lituânia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicina	85 mg/ml	solução injetável	Bovinos, vitelos, suínos, leitões, leitões desmamados, equinos, potros, caninos, felinos	IM, IV, SC
Lituânia	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, vitelos, suínos	IM
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Vitelos até às 13 semanas	IM
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicina sulfadimetox ina	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos	IM
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicina	40 mg/ml	solução injetável	Bovinos, vitelos, suínos, leitões	IM, IV lenta

Portugal	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamicina	40 mg/ml	solução injetável	Bovinos, equinos, caninos, felinos	IM, IV lenta
Portugal	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, caninos, felinos	IM, SC (só em caninos)
Portugal	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	gentamicina	40 mg/ml	solução injetável	Bovinos (vitelos), suínos (leitões), aves (pintos, perus), caninos, felinos	IM, IV lenta
Roméia	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Vitelos, leitões, caninos, felinos	IM
Roméia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos	IV, IM, SC

Roménia	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, caninos, felinos	IM, IV lenta, SC
Eslováquia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Vitelos e leitões no primeiro mês de vida, equinos declarados como não destinados a abate para consumo humano	IM, SC, IV lenta
Eslovénia	KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto Slovenia	GENTAMICIN KRKA 80 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	gentamicina	80 mg/ml	solução injetável	Bovinos, suínos, caninos, felinos	IM
Espanha	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicina	40 mg/ml	solução injetável	Bovinos (vitelos até 250 kg), equinos não destinados à produção de alimentos	IM, IV lenta

Espanha	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamicina	40 mg/ml	solução injetável	Bovinos (vitelos até 250 kg), equinos não destinados à produção de alimentos, caninos, felinos	IM, IV lenta
Espanha	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicina	40 mg/ml	solução injetável	Bovinos (vitelos até 250 kg), equinos não destinados à produção de alimentos, caninos, felinos	IM, IV lenta
Espanha	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicina	40 mg/ml	solução injetável	Bovinos (vitelos até 250 kg), equinos não destinados à produção de alimentos, caninos, felinos	IM, IV lenta
Espanha	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicina	80 mg/ml	solução injetável	Bovinos (vitelos até 250 kg), equinos não destinados à produção de alimentos, caninos, felinos	IM, IV lenta

Espanha	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicina	40 mg/ml	solução injetável	Bovinos (vitelos até 250 kg), equinos não destinados à produção de alimentos, caninos, felinos	IM, IV lenta
Espanha	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamicina	60 mg/ml	solução injetável	Bovinos (vitelos até 250 kg), equinos não destinados à produção de alimentos, caninos	IM, IV lenta
Espanha	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicina	40 mg/ml	solução injetável	Bovinos (vitelos até 250 kg), suínos (leitões), equinos não destinados a consumo humano, caninos, felinos	IM, IV lenta
Espanha	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Vitelos (até às 13 semanas de idade)	IM

Espanha	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Vitelos (até às 13 semanas de idade)	IM
Espanha	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamicina	5 mg/ml	solução injetável	Leitões, caninos, felinos	IM
Espanha	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicina	50 mg/ml	solução injetável	Bovinos (vitelos até 250 kg)	IM, IV lenta
Países Baixos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicina	100 mg/ml	solução injetável	Vitelos até às 13 semanas de idade	IM

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento**

# **Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários contendo gentamicina apresentados na forma de soluções injetáveis para administração a bovinos e suínos (ver Anexo I)**

## **1. Introdução**

A gentamicina é um antibiótico aminoglicosídeo que se destina ao tratamento de várias infeções bacterianas. É geralmente utilizada sob a forma de sal sulfato. Em medicina veterinária, a gentamicina é principalmente utilizada na forma de solução injetável para administração a bovinos, suínos, equinos, felinos e caninos.

Na sequência de um pedido de autorização de introdução no mercado efetuado à Agência Federal Belga dos Medicamentos e dos Produtos de Saúde, nos termos do artigo 13.º, n.º 1, da Diretiva 2001/82/CE, na sua última redação, ou seja, um pedido genérico, verificou-se que não foram gerados dados relativos aos resíduos específicos para este medicamento em suporte dos intervalos de segurança para a carne e as vísceras de bovinos e suínos para o medicamento de referência Genta 100 mg/ml, como autorizado na Alemanha. Utilizando os dados disponíveis no EPMAR do CVMP para a gentamicina (EMA/MRL/803/01)<sup>1</sup>, não foi possível para a Bélgica confirmar que os intervalos de segurança de 95 dias para bovinos e 60 dias para suínos são seguros. Além disso, os dados disponíveis na Bélgica para medicamentos comparáveis indicam claramente que os níveis de resíduos podem estar acima dos limites máximos de resíduos (LMR) nos intervalos de segurança propostos. Por conseguinte, a Bélgica considerou que a segurança dos consumidores não está garantida pelos intervalos de segurança estabelecidos para o medicamento de referência Genta 100 mg/ml [titular da autorização de introdução no mercado (titular da AIM): CP-Pharma] e, conseqüentemente, para o seu medicamento genérico Emdogent 100 (requerente: Emdoka).

A Bélgica também observou que existem diferentes intervalos de segurança aprovados para bovinos e suínos para medicamentos veterinários contendo gentamicina apresentados na forma de soluções injetáveis na União Europeia, p. ex. carne e vísceras de bovinos de 28 dias a 210 dias; leite de vaca de 2 a 7 dias, com alguns dos medicamentos a referirem «não utilizar em vacas cujo leite se destine ao consumo humano»; e carne e vísceras de suínos de 28 dias a 150 dias.

Por conseguinte, em 8 de janeiro de 2016, a Bélgica iniciou um procedimento nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE para os medicamentos veterinários contendo gentamicina apresentados na forma de soluções injetáveis para administração a bovinos e suínos. Foi pedido ao Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) que revisse todos os dados disponíveis relativos à depleção de resíduos e recomendasse intervalos de segurança para bovinos (carne e leite) e suínos.

## **2. Discussão dos dados disponíveis**

### **Depleção de resíduos na carne e nas vísceras de bovinos**

Em todos os estudos de depleção de resíduos submetidos, a gentamicina foi utilizada como uma solução aquosa injetável e foi administrada por via intramuscular.

Foi submetido um estudo em vitelos realizado em conformidade com as BPL relativamente ao medicamento Aagent 50 mg/ml solução injetável (titular da AIM: Fatro). O desenho do estudo está em

<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)

conformidade com as normas atuais. O estudo incluiu vitelos com menos de 1 mês de idade. Foram tratados grupos de 5 animais com uma dose de 4 mg/kg de peso corporal (pc) uma vez por dia durante 3 dias, tendo sido abatidos nos dias 30, 40, 50, 60, 70, 80 e 90 após a última administração. Foram analisados os rins, o fígado, a gordura, o músculo e o local da injeção (local da picada e área circundante) utilizando um método validado de HPLC/MS-MS. A análise dos resultados para cada tecido conduz a um intervalo de segurança máximo de 103 dias, em função da depleção de resíduos no fígado, obtido utilizando o método estatístico de acordo com a nota orientadora do CVMP relativa à abordagem para a harmonização dos intervalos de segurança (EMEA/CVMP/036/95)<sup>2</sup>.

O medicamento Aagent 50 mg/ml solução injetável também foi testado num estudo de depleção em bovinos adultos. O estudo está em conformidade com as BPL; é considerado pelo titular da AIM (Fatro) como um estudo preliminar. Não foram recolhidas amostras de controlo da área circundante do local de injeção. O resíduo medido (gentamicina) não foi o resíduo marcador estabelecido e o limite inferior de quantificação (LIQ) do método de HPLC-MS/MS era igual ao LMR para músculo e gordura. Não foram apresentados dados de estabilidade. O estudo incluiu grupos de 4 animais que receberam uma dose de 4 mg/kg pc uma vez por dia durante 5 dias, que foram abatidos nos dias 21, 35, 49 e 70 após a última administração. Foram analisados os rins, o fígado, a gordura, o músculo e o local da injeção. No dia 70, que constituiu o último ponto de amostragem, a concentração de gentamicina ainda excedia os LMR em todas as amostras de fígado e rins, com alguns valores a serem superiores a 2x o LMR atual nos rins e superiores a 3x no fígado. A partir destes dados não é possível estabelecer nenhum intervalo de segurança fiável.

Foi fornecido um estudo em conformidade com as BPL realizado com Gentamicina 4% solucion inyectabile [aplicável a Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml e Purmicina 40 mg/ml (titulares das AIM: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven e Cenavisa)]. O estudo cumpre as normas atuais, embora a gordura e o músculo (à exceção do local da injeção) não tenham sido analisados. Contudo, tendo em consideração a globalidade dos dados disponíveis sobre a depleção de resíduos de gentamicina, sabe-se que a gordura e o músculo (à exceção do músculo no local da injeção) não são tecidos limitadores. Os animais incluídos eram vitelos ruminantes de 6-7 meses de idade. Foram tratados grupos de 4 animais com uma dose de 4 mg/kg pc de 12 em 12 horas durante 3 dias, tendo sido abatidos nos dias 80, 100, 130 e 170 após a última administração. Foram analisados os rins, o fígado e o local da injeção (local da picada e área circundante) utilizando um método validado de HPLC/MS-MS. A análise dos resultados para cada tecido conduz a um intervalo de segurança máximo de 192 dias, em função da depleção de resíduos no fígado, calculado com o método estatístico.

Foi submetido outro estudo em vitelos relativo ao medicamento Vetrigen (titular da AIM: Ceva Sante Animale), mas que não está em conformidade com as BPL. O estudo é referente a animais não ruminantes com pesos de aproximadamente 50-60 kg. Foram tratados grupos de apenas 3 animais com uma dose de 4 mg/kg pc de 12 em 12 horas durante 4,5 dias (9 injeções), tendo sido abatidos nos dias 15 e 60 após a última administração. Foram analisados os rins, o fígado, a gordura, o músculo e o local da injeção, sem amostra de controlo da área circundante, utilizando um método microbiológico para o qual não estão disponíveis dados de validação adequados. No último ponto de abate, ou seja, no dia 60, os níveis de resíduos eram inferiores ao LMR no fígado e nos rins, mas não é possível retirar nenhuma conclusão firme relativamente à gordura, ao músculo e, em particular, ao local da injeção, pois o limite de sensibilidade relacionado era o dobro do LMR. Globalmente, não foi possível calcular um intervalo de segurança a partir deste estudo.

---

<sup>2</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf)

Foi fornecido um estudo em conformidade com as BPL realizado com Genta-ject 10% (titular da AIM: Dopharma). O estudo cumpre as normas atuais, embora o método analítico tenha sido microbiológico e não tenha sido recolhida nenhuma amostra de controlo da área circundante ao local da injeção (por outro lado, foram analisados dois locais de injeção por animal, um de cada lado). O ensaio microbiológico foi adequadamente validado. Os animais incluídos eram vitelos não ruminantes de aproximadamente 3 meses, referidos como tendo sido alimentados com alimentos sólidos durante o estudo. Foram tratados grupos de 4 animais com uma dose de 2 mg/kg pc de 12 em 12 horas durante 3 dias, tendo sido abatidos nos dias 76, 90, 104 e 126 após a última administração. Foram analisados os rins, o fígado, o músculo, a gordura e o local da injeção. Não foi possível aplicar o método estatístico pois, para todos os tecidos comestíveis, estava disponível um número insuficiente de pontos de dados. A utilização do método alternativo, aplicado a dados dos rins e com uma margem de segurança de 10%, conduz a um intervalo de segurança de 139 dias.

Os medicamentos Forticine Solution 1% e 4% (titular da AIM: Vetoquinol) foram investigados num estudo principal que se focou nos rins, fígado e músculo, e utilizou a solução a 1%, e num estudo confirmatório que utilizou a solução a 4%, após demonstração da bioequivalência no plasma com a dosagem de 1% e onde apenas o local da injeção foi analisado. Em ambos os estudos, foram incluídos vitelos com 1,5 meses no máximo, presumivelmente não ruminantes. Os estudos não estavam em conformidade com as BPL ou o estatuto era desconhecido.

No estudo principal, a dose administrada foi de 4 mg/kg pc uma vez, seguida de três injeções de 2 mg/kg pc de 12 em 12 horas. O método analítico utilizou cromatografia líquido-líquido com detecção fluorométrica, mas não estavam disponíveis dados que demonstrassem a validade do método; só 3 dos 4 componentes recomendados do resíduo marcador da gentamicina foram monitorizados. Apenas foram incluídos dois animais por ponto temporal de abate (14 horas, 7 dias, 14 dias, 28 dias). Devido a um LIQ que não é claro e possivelmente superior aos LMR respetivos, não é possível retirar nenhuma conclusão relativa aos resíduos no músculo e no fígado. Nos rins, no último ponto temporal, ou seja, 28 dias após a última administração, todas as concentrações de resíduos estavam abaixo do valor atual do LMR, embora permanecessem relativamente próximas do LMR (680 e 700 µg/kg). Globalmente, não foi possível calcular um intervalo de segurança a partir deste estudo.

No estudo confirmatório do local da injeção, não foi recolhida nenhuma amostra de controlo da área circundante, mas foram utilizados 3 locais de injeção por animal, em 6 animais. A dose recebida foi de 3 mg/kg pc de 8 em 8 horas durante 3 dias. O método analítico foi um ensaio bacteriológico para o qual não estavam disponíveis dados de validação adequados, com um LIQ de 100 µg/kg, ou seja, o dobro do LMR atual aplicável (50 µg/kg para o músculo). Por esse motivo, não é possível utilizar o estudo para demonstrar um intervalo de segurança seguro, apesar do facto de não terem sido detetados resíduos acima do limite de sensibilidade de 100 µg/kg.

Foi realizado outro estudo conforme com as BPL relativo a bovinos e suínos com Gentamicina 40 mg/ml solução injetável (titular da AIM: Vetprom), utilizando um ensaio de imunoabsorção enzimática como método analítico. O estudo não foi fornecido como um relatório completo, mas antes como um resumo. Não estão disponíveis dados de validação completos. A depleção de resíduos só foi estudada nos rins e no fígado; de realçar que o local da injeção não foi analisado. Apenas foram incluídos dois animais por ponto de abate. O estudo foi realizado em bovinos ruminantes (350-380 kg). A dose administrada foi de 4 mg/kg pc com um intervalo de 12 horas no primeiro dia e, subsequentemente, a intervalos de 24 horas, até ao dia 5 inclusive. Foram abatidos grupos de bovinos 60, 70, 80 e 90 dias após a última administração. Os resíduos tanto nos rins como no fígado caíram abaixo do LMR no dia 80. Contudo, tendo em consideração as limitações do estudo, não foi possível obter um intervalo de segurança fiável a partir deste estudo.

Em relatórios de avaliação da renovação avaliados pela autoridade nacional competente belga, foi identificado um estudo que suporta o intervalo de segurança para Genta-kel 5% em vitelos (titular da AIM: Kela). Não estão disponíveis nem o relatório completo do estudo nem o relatório de validação do método analítico. Não é conhecido o estatuto do estudo relativamente às BPL. O estudo inclui vitelos não ruminantes de 8-11 semanas de idade, que receberam 3 mg/kg pc de gentamicina duas vezes por dia durante 3 dias consecutivos. Os animais foram abatidos 4, 11, 20 e 89 dias após a última administração, em grupos de 4 a 5. Os rins, o fígado, a gordura, o músculo e o local da injeção (sem amostra de controlo da área circundante) foram analisados relativamente à depleção de resíduos, utilizando um método de LC-MS/MS. No último ponto temporal, ou seja, no dia 89, ainda foram detetados resíduos acima do LMR no fígado (2 em 5 amostras). A utilização do método estatístico para avaliação dos dados do fígado não é considerada apropriada, pois o pressuposto de homocedasticidade não é satisfeito. Para os outros tecidos, foi possível aplicar o método alternativo. Contudo, tendo em conta os resíduos acima do LMR no fígado no dia 89 e dado que não estão disponíveis nenhum relatório completo do estudo nem nenhum relatório de validação do método analítico, não é possível obter um intervalo de segurança a partir do estudo.

### **Intervalos de segurança para a carne e as vísceras de bovinos**

De um modo geral para a espécie bovina, três estudos possibilitam a obtenção de intervalos de segurança de 103 dias para Aagent 50 mg/ml (titular da AIM: Fatro), 192 dias para Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli injectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetarsan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml e Purmicina 40 mg/ml (titulares das AIM: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven e Cenavisa) e 139 dias para Genta-ject 10% (titular da AIM: Dopharma).

Não é adequado agrupar os dados relativos aos resíduos para calcular um intervalo de segurança global para todos os medicamentos, pois foram aplicados regimes posológicos diferentes nos estudos.

Considera-se que os intervalos de segurança de 103, 192 e 139 dias devem ser aplicados aos medicamentos específicos supramencionados utilizados nos estudos correspondentes, na medida em que o regime posológico recomendado seja idêntico ao aplicado no estudo relevante ou tenha dosagens inferiores ou equivalentes em termos de exposição total.

Para os medicamentos mencionados no parágrafo supra que tenham doses máximas recomendadas que excedam as utilizadas nos estudos de resíduos correspondentes, deve ser aplicado o pior cenário do intervalo de segurança derivado diretamente dos dados de resíduos, ou seja, 192 dias, desde que a dose total de acordo com as recomendações do RCM não ultrapasse a dose total administrada no estudo que produziu esse intervalo de segurança (ou seja, 24 mg de gentamicina base por kg pc).

Para os medicamentos para os quais o estudo de depleção de resíduos fornecido não cobre o regime posológico recomendado ou para os medicamentos para os quais não foram fornecidos dados, deve aplicar-se o pior cenário do intervalo de segurança calculado diretamente a partir dos dados de depleção de resíduos, ou seja, 192 dias. Isto corresponde a um regime posológico de 4 mg/kg pc de 12 em 12 horas durante 3 dias e um volume de injeção de 20 ml para uma concentração de 40 mg/ml. Pode considerar-se que este intervalo de segurança é suficiente para cobrir diferenças na composição dos medicamentos que possam ter um impacto no padrão de depleção de resíduos. É provável que qualquer impacto permaneça limitado tendo em consideração as composições dos medicamentos disponíveis, dado o período muito longo no qual a depleção ocorre e dado que todos os medicamentos em causa nesta consulta são soluções aquosas. O intervalo de segurança de 192 dias não pode ser aplicado a medicamentos para os quais a dose total recomendada exceda a dose utilizada no estudo de resíduos, ou seja, 24 mg de gentamicina base por kg pc.

Para os medicamentos para os quais a dose total exceda aquela para a qual estão disponíveis dados fiáveis de resíduos (ou seja, para os medicamentos administrados em doses totais de mais de 24 mg

de gentamicina base por kg pc em bovinos), o CVMP concordou em extrapolar os intervalos de segurança com base nos princípios farmacocinéticos. Esta não é uma abordagem padrão e não é referida nas orientações do CVMP. Contudo, no contexto deste procedimento de consulta, no qual os medicamentos já estão autorizados e onde os dados disponíveis de depleção de resíduos são limitados, o uso desta abordagem pragmática foi considerado um modo aceitável de manter a disponibilidade dos medicamentos ao mesmo tempo que se assegura a segurança dos consumidores. A abordagem farmacocinética utiliza a semivida terminal de depleção observada nos tecidos, o intervalo de segurança estabelecido com base nos dados e a dose a administrar para permitir a derivação de intervalos de segurança, de acordo com a seguinte fórmula:

$$IS_{\text{nova}} = IS_{\text{antiga}} + \{\log_2(D_{\text{nova}}/D_{\text{antiga}}) \times T_{1/2}(\text{fase final})\}^{\text{arredondado}}$$

*Em que:  $IS_{\text{nova}}$  é o intervalo de segurança para o medicamento para o qual se pretende obter um intervalo de segurança;  $IS_{\text{antiga}}$  é o intervalo de segurança para o medicamento para o qual é proposta a extrapolação;  $D_{\text{nova}}$  é a dose do medicamento para a qual se pretende obter um intervalo de segurança;  $D_{\text{antiga}}$  é a dose do medicamento para a qual é proposta a extrapolação;  $T_{1/2}(\text{fase final})$  é a semivida terminal.*

Este cálculo é aplicável desde que a cinética de depleção seja linear e que, quando os resíduos diminuam abaixo dos LMR, a distribuição tecidular seja completa. A semivida média calculada é de 20,41 dias. Este método conduz a um intervalo de segurança extrapolado recomendado de 214 dias com base na dose total máxima recomendada para a maioria dos medicamentos em causa, ou seja, 50 mg de gentamicina base por kg pc. Só um medicamento (Gentamicin Bremer Pharma, autorizado na Letónia, titular da AIM: Bremer Pharma) recomenda uma dose total mais elevada, de 80 mg de gentamicina base por kg pc. Nesse caso, recomenda-se um intervalo de segurança extrapolado de 228 dias.

Deve realçar-se que o método de extrapolação utilizado é uma abordagem pragmática que visa preservar a disponibilidade do medicamento, assegurando simultaneamente a segurança dos consumidores. Reconhece-se que existem algumas incertezas nos dados relativamente à semivida terminal e à linearidade da dose da cinética de depleção, sendo ambas condições que têm de ser satisfeitas para um uso correto da extrapolação. A intenção é abordar os medicamentos visados por este procedimento para os quais a dose máxima recomendada é elevada e para os quais não é possível estabelecer um intervalo de segurança de um modo convencional com base nos dados de resíduos. Relativamente aos medicamentos para os quais a dose máxima recomendada é inferior à utilizada no pior cenário dos estudos de resíduos (24 mg de gentamicina base por kg pc), a utilização desta abordagem de extrapolação não é considerada adequada, pois utilizar o maior intervalo de segurança calculado tem o efeito de incorporar uma margem de segurança global para cobrir a falta de dados específicos e adequados.

Alguns dos medicamentos em causa poderão ser utilizados em animais mais velhos do que os utilizados nos estudos, conduzindo a maiores volumes totais de injeção, o que poderá envolver uma taxa de depleção mais lenta devido à razão superfície/volume diminuída do bólus do local da injeção. Por conseguinte, não é possível extrapolar os intervalos de segurança para volumes de injeção maiores do que os aplicados nos estudos. No entanto, a partir de todos os dados no seu conjunto, afigura-se que, pelo menos para um volume de injeção de até 20 ml em vitelos, o local da injeção não é o tecido limitador, pelo que poderá ser considerado que o risco para o consumidor associado a maiores volumes de injeção permanecerá baixo.

O intervalo de segurança de 192 dias foi estabelecido em animais ruminantes; contudo, o Comité considera que é aplicável também a vitelos não ruminantes. De facto, os medicamentos em causa destinam-se a injeção parentérica e, portanto, o impacto da fisiologia digestiva é provavelmente limitado. Além disso, a comparação dos estudos com Aagent 50 mg/ml solução injetável (titular da

AIM: Fatro) e Genta-ject 10% (titular da AIM: Dopharma) mostra que a depleção de resíduos não é mais lenta em animais muito jovens, pois o intervalo de segurança é menor (103 dias) para os vitelos com menos de um mês de idade que recebem um substituto do leite e um suplemento sólido do que para os vitelos mais velhos que recebem alimentos sólidos. Isto é confirmado, em certa medida, pela rápida depleção observada com Forticine Solution 1% (titular da AIM: Vetoquinol), também realizada em vitelos jovens alimentados com um substituto do leite. Além disso, o período de depleção de resíduos é prolongado para a gentamicina e irá, na maioria dos casos, abranger um período no qual os animais, pelo menos parcialmente, serão ruminantes.

### **Depleção de resíduos na carne e nas vísceras de suínos**

Em todos os estudos de depleção de resíduos fornecidos, a gentamicina foi utilizada como uma solução aquosa injetável e foi administrada por via intramuscular.

Está disponível um estudo relativo ao medicamento Aagent 50 mg/ml solução injetável (titular da AIM: Fatro). Esse estudo em leitões está em conformidade com as BPL; o desenho do estudo está de acordo com as normas atuais. Os leitões utilizados tinham menos de 1 mês de idade. Foram tratados grupos de 5 animais com uma dose de 4 mg/kg pc uma vez por dia durante 3 dias, tendo sido abatidos nos dias 30, 40, 50 e 60 após a última administração. Foram analisados os rins, o fígado, a pele+gordura, o músculo e o local da injeção (local da picada e área circundante) utilizando um método validado de HPLC/MS-MS. A análise dos resultados para cada tecido conduz a um intervalo de segurança máximo de 66 dias, em função da depleção de resíduos na pele+gordura e no local da injeção, obtido utilizando um método de cálculo alternativo.

O medicamento Aagent 50 mg/ml solução injetável também foi testado num estudo de depleção em suínos adultos. Esse estudo está em conformidade com as BPL e é considerado pelo titular da AIM (Fatro) como um estudo preliminar. Não foi analisada nenhuma amostra de controlo da área circundante ao local da injeção. Além disso, não foi analisada nenhuma amostra combinada de pele+gordura, pois apenas foram recolhidas amostras de gordura. O resíduo medido (gentamicina) não foi o resíduo marcador e o LIQ do método de HPLC-MS/MS era igual ao LMR para músculo e gordura. Não foram apresentados dados de estabilidade. Grupos de 4 suínos adultos que receberam uma dose de 4 mg/kg pc uma vez por dia durante 5 dias foram abatidos nos dias 7, 21, 35 e 49 após a última administração, tendo sido analisados os rins, o fígado, a gordura, o músculo e o local da injeção. No dia 49, que constituiu o último ponto de amostragem, os níveis nos rins e no fígado estavam acima dos LMR em todas as amostras, com alguns valores a serem superiores a 2x o LMR nos rins e superiores a 3x o LMR no fígado. Além disso, para o local da injeção, uma concentração estava ainda ligeiramente acima do LMR no dia 49. Por conseguinte, não é possível estabelecer nenhum intervalo de segurança fiável a partir destes dados.

Está disponível outro estudo em suínos relativo ao medicamento Vetrigen (titular da AIM: Ceva Sante Animale). Este estudo não está em conformidade com as BPL e diz respeito a animais com 23 a 27 kg de peso. Foram tratados grupos de apenas 3 animais com uma dose de 4 mg/kg pc de 12 em 12 horas durante 4,5 dias (9 injeções), tendo sido abatidos nos dias 15 e 60 após a última administração. Foram analisados os rins, o fígado, a gordura, o músculo e o local da injeção, sem amostra de controlo da área circundante, utilizando um método microbiológico para o qual não estão disponíveis dados de validação adequados. No último ponto de abate, ou seja, no dia 60, os níveis de resíduos eram inferiores ao LMR no fígado e nos rins, mas não é possível retirar nenhuma conclusão firme relativamente à gordura, ao músculo e, em particular, ao local da injeção, pois o limite de sensibilidade relacionado era o dobro do LMR. Não foi possível calcular um intervalo de segurança fiável a partir deste estudo.

Um estudo realizado com Gentavall 5 mg/ml (titular da AIM: Mevet) não era claramente conforme com as BPL [o estudo utilizou uma dose surpreendentemente baixa de 5 mg por animal, em leitões recém-

nascidos (3-5 dias de idade), administrada uma vez]. Fora isso, pode ser considerado como cumprindo as normas atuais, embora o músculo (à exceção do local da injeção) e a gordura não tenham sido analisados; isto pode ser aceite pois estes tecidos são reconhecidos como não limitadores relativamente à depleção de resíduos da gentamicina. Foi utilizado um método analítico validado de HPLC-MS/MS. Foram abatidos grupos de 4 animais nos dias 40, 45 e 50 após a última administração. Foram analisados os rins, o fígado e o local da injeção. Devido ao tamanho dos animais, não foi possível recolher nenhuma amostra de controlo da área circundante ao local da injeção. Como esperado face à dose administrada, a depleção parece rápida em todos os tecidos e os níveis eram inferiores ao LMR no primeiro ponto temporal, ou seja, 40 dias. O intervalo de segurança calculado a partir destes dados, com base no método alternativo com uma margem de segurança de 10% e associado a uma dose única de 5 mg/animal, é de 44 dias para leitões.

Foi realizado um estudo conforme com as BPL relativo a bovinos e suínos com Gentamicina 40 mg/ml solução injetável (titular da AIM: Vetprom), utilizando um ensaio de imunoabsorção enzimática como método analítico. O estudo não foi fornecido como um relatório completo, mas antes como um resumo. Não estão disponíveis dados de validação completos. A depleção de resíduos só foi estudada nos rins e no fígado; de realçar que o local da injeção não foi analisado. Apenas foram incluídos dois animais por ponto de abate. O estudo foi realizado em bovinos ruminantes (350-380 kg) e suínos de 35-40 kg. A dose administrada foi de 4 mg/kg pc com um intervalo de 12 horas no primeiro dia e, subsequentemente, a intervalos de 24 horas, até ao dia 5 inclusive. Foram abatidos grupos de suínos 14, 28, 35 e 40 dias após a última administração. Os resíduos tanto nos rins como no fígado caíram abaixo do LMR no dia 28. Contudo, tendo em consideração as limitações do estudo, não foi possível obter um intervalo de segurança fiável a partir deste estudo.

Em relatórios de avaliação da renovação avaliados pela autoridade nacional competente belga, foram identificados dois estudos, suportando respetivamente os intervalos de segurança para Genta-kef 5% (titular da AIM: Kela) e para Gentaveto-5 em vitelos (titular da AIM: VMD). Não está disponível nenhum relatório completo para o estudo com Genta-kef 5%, enquanto o estudo com Gentaveto-5 foi fornecido como um relatório completo.

O estudo relativo a Genta-kef 5% (titular da AIM: Kela) em leitões utilizou uma dose de 3 mg/kg pc duas vezes por dia; não foi possível identificar a duração do tratamento. Foram abatidos grupos de 4 a 5 animais nos dias 3, 10, 17, 27, 67 e 89 após a última administração. Foram analisados os rins, o fígado, a gordura, o músculo e o local da injeção (sem amostra da área circundante) utilizando um método validado de LC-MS/MS; contudo, os resultados para a gordura não estão disponíveis. Não foi possível obter um intervalo de segurança a partir do estudo, pois foram detetados resíduos acima do LMR em todos os tecidos para os quais estavam disponíveis dados adequados no último ponto temporal, ou seja, 89 dias após a última administração.

O estudo relativo a Gentaveto-5 (titular da AIM: VMD) foi realizado em suínos com pesos de 3,75 a 8 kg e que receberam 5 mg/kg pc, de 12 em 12 horas durante 5 dias. Foram abatidos grupos de 5 animais 14, 42, 70 e 112 dias após a última administração. Os rins, o fígado, a pele+gordura e os locais das injeções foram analisados relativamente à depleção de resíduos, utilizando um método validado de LC-MS/MS. Não foi recolhida nenhuma amostra de controlo da área circundante ao local da injeção, mas foram analisados 2 locais por animal e os locais foram considerados suficientemente próximos um do outro. No dia 112 após a última injeção, que constituiu o último ponto temporal, todas as concentrações eram inferiores ao LMR. O intervalo de segurança aprovado de 146 dias foi calculado utilizando o método alternativo com uma margem de segurança de 30% e pode ser considerado seguro para os consumidores.

## **Intervalos de segurança para suínos**

Para a espécie-alvo suína, foram identificados três estudos a partir dos quais foi possível obter um intervalo de segurança suficientemente fiável. Estes são os estudos realizados com os medicamentos Gentavall 5 mg/ml (titular da AIM: Mevet), Aagent 50 mg/ml solução injetável (titular da AIM: Fatro) e Gentaveto-5 (titular da AIM: VMD). Os intervalos de segurança são, respetivamente, de 44, 66 e 146 dias. Não dizem respeito à mesma posologia aplicada.

É de realçar que o intervalo de segurança de 44 dias em leitões baseado no estudo com Gentavall 5 mg/ml (titular da AIM: Mevet) corresponde a condições de utilização muito específicas (uma única injeção de 5 mg em recém-nascidos).

Conclui-se que os intervalos de segurança de 44, 66 e 146 dias devem ser aplicados aos medicamentos supramencionados utilizados nos estudos correspondentes, na medida em que o regime posológico recomendado seja idêntico ao aplicado no estudo relevante ou tenha dosagens inferiores ou equivalentes em termos de exposição total.

Para os medicamentos mencionados no parágrafo supra que tenham doses máximas recomendadas que excedam as utilizadas nos estudos de resíduos, deve ser aplicado o pior cenário do intervalo de segurança derivado diretamente dos dados de resíduos, ou seja, 146 dias, desde que a dose total de acordo com as recomendações do RCM não ultrapasse a dose total administrada no estudo que produziu esse intervalo de segurança (ou seja, 50 mg de gentamicina base por kg pc).

O intervalo de segurança de 146 dias também pode ser aplicado a outros medicamentos, desde que a dose total de acordo com as recomendações não ultrapasse a dose total administrada no estudo correspondente (50 mg de gentamicina base por kg pc). É de realçar que a dose utilizada no estudo relevante (50 mg de gentamicina base por kg pc) parece cobrir todos os regimes posológicos atualmente recomendados. Pode considerar-se que este pior cenário do intervalo de segurança cobre suficientemente os possíveis efeitos devidos às diferenças na composição do medicamento. De facto, a partir das composições disponíveis dos medicamentos, afigura-se que estas são muito semelhantes, incluindo conservantes e sistemas tampão comuns que não é provável que influenciem a velocidade de absorção e que estão presentes em quantidades relativas muito baixas. Além disso, o período durante o qual a depleção ocorre é muito longo e todos os medicamentos em causa nesta consulta são soluções aquosas.

No caso dos suínos, todos os intervalos de segurança determinados estão associados a um volume máximo injetado de 1 ml, para uma concentração de 50 mg/ml, e não podem ser diretamente extrapolados para volumes maiores nem para doses mais elevadas por local de injeção. Por conseguinte, o volume de injeção deve ser limitado a um máximo de 1 ml por local de injeção ou a 50 mg de gentamicina por local de injeção para medicamentos com uma dosagem que exceda 50 mg de gentamicina por ml.

## **Dados da depleção de resíduos no leite de vaca**

Os únicos dados da depleção de resíduos no leite de vaca são fornecidos com Aagent 50 mg/ml solução injetável (titular da AIM: Fatro), embora este medicamento não esteja autorizado para utilização em vacas lactantes. O estudo é considerado pelo titular da AIM como um estudo-piloto e inclui apenas 8 animais. O resíduo medido (gentamicina) não correspondeu ao resíduo marcador estabelecido e os dados disponíveis não são suficientes para permitir a verificação da validade do método analítico de HPLC-MS/MS. A dose administrada foi de 4 mg/kg pc uma vez por dia durante um período de 5 dias. As concentrações de resíduos no leite foram determinadas 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 e 96 horas após a última administração. O número reduzido de animais e de pontos temporais não permitiu a análise dos resultados utilizando os métodos estatísticos TTSC (tempo até à concentração segura) ou SCLR (concentrações seguras, com base em regressão linear, e permitindo medições abaixo do limite de

quantificação), de acordo com a nota orientadora do CVMP para a determinação de intervalos de segurança para o leite (EMA/CVMP/473/98)<sup>3</sup>. O método SCPM (concentrações seguras, com base nos dados por ponto temporal, permitindo dados abaixo do limite de quantificação) resultou num intervalo de segurança calculado de 72 horas, que corresponde aos primeiros pontos temporais em que todas as concentrações estão abaixo do LMR, embora os resíduos estivessem abaixo do LMR para 7 de 8 animais 48 horas após a última administração. Globalmente, os dados deste estudo não foram considerados adequados para o objetivo de obter um intervalo de segurança para o leite.

No estudo de resíduos no leite descrito no EPMAR do CVMP para a gentamicina (EMA/CVMP/619817/2015)<sup>4</sup>, cinco vacas lactantes foram tratadas com doses intramusculares repetidas de 4 mg de gentamicina/kg pc/dia durante 3 dias. Foram recolhidas amostras de leite até 90 horas após a última administração. Os resíduos de gentamicina nos tecidos comestíveis e no leite foram determinados através de um ensaio microbiológico com um limite de quantificação de 50 µg/kg (metade do LMR). Não foi possível detetar resíduos ativos de antimicrobianos em nenhuma amostra de leite recolhida, o que é indicativo de uma depleção global muito rápida.

Utilizando uma abordagem pragmática destinada a preservar a disponibilidade do medicamento em vacas lactantes, assegurando ao mesmo tempo a segurança dos consumidores, considera-se adequado aplicar o intervalo de segurança máximo do leite atualmente autorizado, ou seja, 7 dias, a todos os medicamentos que têm vacas lactantes como uma espécie indicada. Este intervalo de segurança inclui uma ampla margem de segurança em relação aos dados disponíveis.

### **Considerações gerais**

Com base na informação disponibilizada ao CVMP, afigura-se que existem vários medicamentos para os quais são fornecidas instruções posológicas pouco claras na informação do medicamento. É da responsabilidade de cada autoridade nacional competente aplicar as recomendações deste parecer com base na dose máxima recomendada de acordo com o RCM aprovado e tomar medidas caso as recomendações na informação do medicamento não possam ser adequadamente interpretadas.

Considera-se improvável que a via intravenosa conduza a maiores níveis de resíduos em comparação com a via intramuscular, pelo que os intervalos de segurança obtidos com base na administração subcutânea também podem ser recomendados para a administração intravenosa. Contudo, a via subcutânea já não deve ser recomendada para bovinos e suínos, pois a cinética de depleção a partir do local da injeção continua desconhecida e poderá ser limitadora.

O mesmo fundamento utilizado como base para os intervalos de segurança para os medicamentos contendo gentamicina como a única substância ativa poderá também ser aplicado à gentamicina em associação com trimetoprim e sulfadimetoxina. De facto, dada a persistência particularmente prolongada da gentamicina nos tecidos, que não é o caso para as outras substâncias em medicamentos de associação, considerando os intervalos de segurança geralmente aprovados para os medicamentos que contêm trimetoprim e sulfonamidas, não existe nenhum motivo para esperar qualquer efeito de longo prazo a nível dos resíduos devido à interação.

Por fim, é altamente provável que um curso de tratamento repetido numa certa escala temporal conduza a acumulação de resíduos de gentamicina no fígado, nos rins e, potencialmente, nos locais de injeção dos animais tratados, pelo que deve ser tornado claro na informação do medicamento que deve ser evitado qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

---

<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)

### **3. Avaliação benefício-risco**

A qualidade, a segurança dos animais-alvo, a segurança dos utilizadores, o risco ambiental e a eficácia não foram avaliados neste procedimento de consulta.

Os intervalos de segurança para bovinos (carne e leite) e suínos devem ser alterados conforme recomendado para fornecer garantia para a segurança dos consumidores.

A via subcutânea já não deve ser recomendada para bovinos e suínos, pois a cinética de depleção a partir do local da injeção continua desconhecida e poderá ser limitadora.

Deve ser adicionada uma frase de advertência na informação do medicamento para informar que deve ser evitado qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

A relação benefício-risco global dos medicamentos no âmbito deste procedimento foi considerada positiva, sob reserva das alterações recomendadas na informação do medicamento (ver Anexo III).

### **Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo**

Considerando o seguinte:

- com base nos dados de depleção de resíduos em bovinos e suínos, o CVMP considerou que os intervalos de segurança para bovinos (carne e leite) e suínos devem ser alterados para fornecer garantia para a segurança dos consumidores;
- na ausência de dados de depleção de resíduos com a via de administração subcutânea, o CVMP considerou que a via subcutânea para bovinos e suínos deve ser retirada da informação do medicamento;
- por ser altamente provável que um curso de tratamento repetido numa certa escala temporal conduza a acumulação de resíduos de gentamicina no fígado, nos rins e, potencialmente, nos locais de injeção dos animais tratados, o CVMP considerou que deve ser acrescentada uma frase de advertência à informação do medicamento para informar que deve ser evitado qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança;
- o CVMP considerou que a relação benefício-risco global para os medicamentos no âmbito deste procedimento permanece positiva, sob reserva das alterações na informação do medicamento;

O CVMP recomendou alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado relativas aos medicamentos veterinários contendo gentamicina apresentados na forma de soluções injetáveis para administração a bovinos e suínos (ver Anexo I), de forma a alterar os Resumos das Características dos Medicamentos, a Rotulagem e os Folhetos Informativos, em conformidade com as alterações recomendadas para a informação do medicamento, conforme estabelecido no Anexo III.

## **Anexo III**

### **Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo**

## **A. Para Agent 50 mg/ml, indicado no Anexo I (titular da Autorização de Introdução no Mercado: Fatro S.p.A.)**

Nos casos em que a dose total máxima, conforme recomendada na informação do medicamento, não exceda 12 mg de gentamicina base por kg pc em bovinos e suínos, deve ser utilizada a seguinte redação:

### **Resumo das Características do Medicamento**

#### **4.9 Posologia e via de administração**

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em vitelos e leitões.

Em suínos, não administrar mais de 1 ml por local de injeção.

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

#### **4.11 Intervalo(s) de segurança**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

Vitelos:

Via intramuscular ou intravenosa: Carne e vísceras: 103 dias.

Leitões:

Carne e vísceras: 66 dias.

### **Rotulagem:**

<b>7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO</b>
--

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em vitelos e leitões.

<b>8. INTERVALO DE SEGURANÇA</b>
----------------------------------

Vitelos:

IM, IV: Carne e vísceras: 103 dias.

Leitões:

Carne e vísceras: 66 dias.

### **Folheto informativo:**

#### **8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em vitelos e leitões.

Em suínos, não administrar mais de 1 ml por local de injeção.

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

#### **10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

Vitelos:

Via intramuscular ou intravenosa: Carne e vísceras: 103 dias.

Leitões:

Carne e vísceras: 66 dias.

## **B. Para Genta-ject 10%, indicado no Anexo I (titular da Autorização de Introdução no Mercado: Dopharma Research B.V.)**

Nos casos em que os bovinos e/ou os suínos já tenham sido aprovados como espécies-alvo e na condição de a dose total máxima, conforme recomendada na informação do medicamento, não exceder 12 mg de gentamicina base por kg pc em bovinos e 50 mg de gentamicina base por kg pc em suínos, deve ser utilizada a seguinte redação associada à espécie relevante:

### **Resumo das Características do Medicamento**

#### **4.9 Posologia e via de administração**

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos e suínos.

Em suínos, não administrar mais de 50 mg de gentamicina por local de injeção.

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

#### **4.11 Intervalo(s) de segurança**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

Bovinos:

Via intramuscular ou intravenosa: Carne e vísceras: 139 dias.

Suínos:

Carne e vísceras: 146 dias.

### **Rotulagem:**

#### **7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos e suínos.

#### **8. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Bovinos:

IM, IV: Carne e vísceras: 139 dias.

Suínos:

Carne e vísceras: 146 dias.

### **Folheto informativo:**

#### **8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos e suínos.

Em suínos, não administrar mais de 50 mg de gentamicina por local de injeção.

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

## **10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

### Bovinos:

Via intramuscular ou intravenosa: Carne e vísceras: 139 dias.

### Suínos:

Carne e vísceras: 146 dias.

## **C. Para Gentavall 5 mg/ml, indicado no Anexo I (titular da Autorização de Introdução no Mercado: Mevet S.A.U.)**

Nos casos em que a dose total máxima, conforme recomendada na informação do medicamento, não exceda 5 mg de gentamicina base por animal em suínos, deve ser utilizada a seguinte redação:

### **Resumo das Características do Medicamento**

#### **4.11 Intervalo(s) de segurança**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

Leitões:

Carne e vísceras: 44 dias.

### **Rotulagem:**

<b>8. INTERVALO DE SEGURANÇA</b>
----------------------------------

Leitões:

Carne e vísceras: 44 dias.

### **Folheto informativo:**

#### **10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

Leitões:

Carne e vísceras: 44 dias.

## **D. Para Gentaveto-5 (50 mg/ml), indicado no Anexo I (titular da Autorização de Introdução no Mercado: V.M.D. n.v.)**

Nos casos em que a dose total máxima, conforme recomendada na informação do medicamento, não exceda 50 mg de gentamicina base por kg pc em suínos, deve ser utilizada a seguinte redação:

### **Resumo das Características do Medicamento**

#### **4.9 Posologia e via de administração**

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

Em suínos, não administrar mais de 1 ml por local de injeção.

#### **4.11 Intervalo(s) de segurança**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

Suínos:

Carne e vísceras: 146 dias.

### **Rotulagem:**

#### **7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

#### **8. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Suínos:

Carne e vísceras: 146 dias.

### **Folheto informativo:**

#### **8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

Em suínos, não administrar mais de 1 ml por local de injeção.

#### **10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

Suínos:

Carne e vísceras: 146 dias.

## **E. Para Gentamicin Bremer Pharma, indicado no Anexo I (titular da Autorização de Introdução no Mercado: Bremer Pharma GmbH)**

Nos casos em que a dose total máxima, conforme recomendada na informação do medicamento, seja de até 80 mg de gentamicina base por kg pc em bovinos, deve ser utilizada a seguinte redação:

### **Resumo das Características do Medicamento**

#### **4.9 Posologia e via de administração**

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos.

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

#### **4.11 Intervalo(s) de segurança**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

Bovinos:

Via intramuscular ou intravenosa: Carne e vísceras: 228 dias.

### **Rotulagem:**

<b>7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO</b>
--

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos.

<b>8. INTERVALO DE SEGURANÇA</b>
----------------------------------

Bovinos:

IM, IV: Carne e vísceras: 228 dias.

### **Folheto informativo:**

#### **8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos.

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

#### **10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

Bovinos:

Via intramuscular ou intravenosa: Carne e vísceras: 228 dias.

**F. Para todos os outros medicamentos indicados no Anexo I para os quais as doses totais recomendadas não excedam 24 mg de gentamicina base por kg pc para bovinos e 50 mg de gentamicina base por kg pc para suínos**

Nos casos em que os bovinos e/ou os suínos já tenham sido aprovados como espécies-alvo e na condição de a dose total máxima de gentamicina, conforme recomendada na informação do medicamento, não exceder 24 mg de gentamicina base por kg pc em bovinos e 50 mg de gentamicina base por kg pc em suínos, deve ser utilizada a seguinte redação associada à espécie relevante:

## **Resumo das Características do Medicamento**

### **4.9 Posologia e via de administração**

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos e suínos.

Para medicamentos com uma dosagem de até 50 mg de gentamicina por ml: Em suínos, não administrar mais de 1 ml por local de injeção.

Para medicamentos com uma dosagem superior a 50 mg de gentamicina por ml: Em suínos, não administrar mais de 50 mg de gentamicina por local de injeção.

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

### **4.11 Intervalo(s) de segurança**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

#### Bovinos:

Via intramuscular ou intravenosa: Carne e vísceras: 192 dias.

#### Suínos:

Carne e vísceras: 146 dias.

## **Rotulagem:**

<b>7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO</b>
--

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos e suínos.

<b>8. INTERVALO DE SEGURANÇA</b>
----------------------------------

#### Bovinos:

IM, IV: Carne e vísceras: 192 dias.

#### Suínos:

Carne e vísceras: 146 dias.

## **Folheto informativo:**

### **8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos e suínos.

Para medicamentos com uma dosagem de até 50 mg de gentamicina por ml: Em suínos, não administrar mais de 1 ml por local de injeção.

Para medicamentos com uma dosagem superior a 50 mg de gentamicina por ml: Em suínos, não administrar mais de 50 mg de gentamicina por local de injeção.

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

### **10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

#### Bovinos:

Via intramuscular ou intravenosa: Carne e vísceras: 192 dias.

#### Suínos:

Carne e vísceras: 146 dias.

**G. Para os medicamentos indicados no Anexo I para os quais a dose total recomendada se situe entre 24 mg de gentamicina base por kg pc e 50 mg de gentamicina base por kg pc para bovinos**

## **Resumo das Características do Medicamento**

### **4.9 Posologia e via de administração**

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos.

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

### **4.11 Intervalo(s) de segurança**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

Bovinos:

Via intramuscular ou intravenosa: Carne e vísceras: 214 dias.

## **Rotulagem:**

<b>7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO</b>
--

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos.

<b>8. INTERVALO DE SEGURANÇA</b>
----------------------------------

Bovinos:

IM, IV: Carne e vísceras: 214 dias.

## **Folheto informativo:**

### **8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos.

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

### **10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

Bovinos:

Via intramuscular ou intravenosa: Carne e vísceras: 214 dias.

## **H. Para os medicamentos indicados no Anexo I para os quais as vacas lactantes já tenham sido aprovadas como espécie-alvo**

### **Resumo das Características do Medicamento**

#### **4.9 Posologia e via de administração**

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos.

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

#### **4.11 Intervalo(s) de segurança**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

Bovinos:

Via intramuscular ou intravenosa:

Carne e vísceras: *conforme recomendado nas secções relevantes do Anexo III supra.*

Leite: 7 dias.

### **Rotulagem:**

<b>7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO</b>
--

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos.

<b>8. INTERVALO DE SEGURANÇA</b>
----------------------------------

Bovinos:

IM, IV:

Carne e vísceras: *conforme recomendado nas secções relevantes do Anexo III supra.*

Leite: 7 dias.

### **Folheto informativo:**

#### **8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Eliminar, onde aplicável, quaisquer referências ao uso subcutâneo em bovinos.

As injeções repetidas devem ser efetuadas em diferentes locais de injeção.

#### **10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Devido à acumulação de gentamicina no fígado, nos rins e no local da injeção, deve evitar-se qualquer curso de tratamento repetido durante o intervalo de segurança.

Bovinos:

Via intramuscular ou intravenosa:

Carne e vísceras: *conforme recomendado nas secções relevantes do Anexo III supra.*

Leite: 7 dias.