

## **Anexa I**

**Lista cu denumirile comerciale, forma farmaceutică, concentrațiile produselor medicinale veterinare, speciile de animale, căile de administrare, solicitanții/deținătorii autorizațiilor de comercializare din statele membre**

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Solicitantul/deținătorul autorizației de comercializare</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrațiile</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Cale de administrare</b>
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, viței, porcine, cabaline, mânji, câini, pisici	s.c., i.m., i.v. lentă
Belgia	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline, câini, pisici	s.c., i.m., i.v. lentă
Belgia	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	porci	i.m.
Belgia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine (viței)	i.m.
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор  GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, câini, pisici	i.m., s.c., i.v.

Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор  GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicină	40 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, câini, pisici	i.m., s.c., i.v.
Bulgaria	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100  GENTA-100	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, viței, porcine	i.m.
Bulgaria	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор /  GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamicină	40 mg/ml	soluție injectabilă	Viței, porci, câini, pisici	i.m., s.c.
Croația	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicină	80 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, cabaline care nu sunt destinate obținerii de produse alimentare, porcine, câini, pisici	i.m. (bovine, porcine), i.v. (cabaline), s.c. (câini, pisici)
Croația	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicină	80 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline, câini, pisici	i.m., s.c.

Cipru	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.	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Viței și porci cu vârste de maxim o lună	i.m., s.c., i.v. lentă
Cipru	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamicină	85.0 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, câini, pisici	i.m., s.c., i.v. lentă
Republica Cehă	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Viței, mânji și porci de o lună	i.m., s.c., i.v. lentă
Republica Cehă	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicină	81 mg/ml	soluție injectabilă	Viței, porci, câini	i.m., i.v.
Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline	i.m.

Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine	i.m.
Estonia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Viței, câini	i.m., i.v., s.c.
Estonia	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Viței, câini	i.m., i.v.
Franța	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicină	40000 UI/ml	soluție injectabilă	Viței, câini, pisici	i.m., i.v.
Franța	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicină	40000 UI/ml	soluție injectabilă	Viței	i.m., i.v.
Franța	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicină	40000 UI/ml	soluție injectabilă	Viței, câini, pisici	i.m., i.v.

Franța	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicină	50000 UI/ml	soluție injectabilă	Viței, porcei	i.m.
Germania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline declarate ca nefiind destinate sacrificării în vederea obținerii de produse alimentare pentru consumul uman, câini, pisici	i.m., i.v., s.c.
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline declarate ca nefiind destinate sacrificării în vederea obținerii de produse alimentare pentru consumul uman, câini, pisici	i.m., i.v., s.c.

Germania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline declarate ca nefiind destinate sacrificării în vederea obținerii de produse alimentare pentru consumul uman, câini, pisici	i.m., i.v., s.c.
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline declarate ca nefiind destinate sacrificării în vederea obținerii de produse alimentare pentru consumul uman, câini, pisici	i.m., i.v., s.c.
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline declarate ca nefiind destinate sacrificării în vederea obținerii de produse alimentare pentru consumul uman, câini, pisici	i.m., i.v., s.c.

Germania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicină	85 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline declarate ca nefiind destinate sacrificării în vederea obținerii de produse alimentare pentru consumul uman, câini, pisici	i.m., i.v., s.c.
Germania	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, câini, pisici	i.m., i.v., s.c.
Germania	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, câini, pisici, păsări de companie	i.m., i.v., s.c.
Grecia	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Viței, câini, pisici	i.m.
Grecia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Viței, porci, câini	i.m.
Ungaria	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, câini	bovine, porcine: i.m. câini: i.m. sau s.c.



Irlanda	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine	i.m.
Italia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Viței, porcei (în prima lună de viață)	i.m., s.c., i.v. lentă
Italia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Viței, porcei (în prima lună de viață)	i.m., s.c., i.v. lentă
Italia	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Viței, porcei, câini, pisici	i.m., i.v., endo- peritoneal
Letonia	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline, câini, pisici	i.m., i.v., s.c.
Letonia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicină	85 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline, câini, pisici	i.m., i.v., s.c.

Letonia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, cabaline, câini, pisici	i.m., i.v., s.c.
Letonia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline, câini	i.m., i.v., s.c.
Letonia	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicină sulfat sulfadimetox ină	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline, câini, pisici	i.m.
Letonia	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, câini, pisici	i.m., s.c., i.v. lentă
Letonia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, câini	i.m., s.c., i.v. lentă
Letonia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, cabaline, câini, pisici	i.m., s.c., i.v. lentă

Lituania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, cabaline, câini, pisici	i.m., i.v., s.c.
Lituania	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, viței, porcine, purcei, cabaline, câini, pisici	i.m., i.v., s.c.
Lituania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicină	85 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, viței, porcine, purcei, purcei înțărcați, cabaline, mânji, câini, pisici	i.m., i.v., s.c.
Lituania	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, viței, porcine	i.m.
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Viței cu vârste de maxim 13 săptămâni	i.m.
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicină sulfadimetox ină	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine	i.m.

Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicină	40 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, viței, porcine, purcei	i.m., i.v. lentă
Portugalia	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injetável	gentamicină	40 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, cabaline, câini, pisici	i.m., i.v. lentă
Portugalia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injetável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, câini, pisici	i.m., s.c. (numai la câini)
Portugalia	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injetavel	gentamicină	40 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine (viței), porcine (purcei), păsări (găini, curcani), câini, pisici	i.m., i.v. lentă
România	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Viței, purcei, câini, pisici	i.m.

România	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine	i.v., i.m., s.c.
România	PASTEUR - Filiala Filipești SRL Str. Principala nr. 944 Filipeștii de Pădure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, câini, pisici	i.m., i.v. lentă, s.c.
Republica Slovacă	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Viței și purcei în prima lună de viață, cabaline declarate ca nefiind destinate sacrificării în vederea obținerii de produse alimentare pentru consumul uman	i.m., s.c., i.v. lentă
Slovenia	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	gentamicină	80 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine, porcine, câini, pisici	i.m.

Spania	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicină	40 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine (vițeii cu greutatea de până la 250 kg), cabaline care nu sunt destinate obținerii de produse alimentare	i.m., i.v. lentă
Spania	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamicină	40 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine (vițeii cu greutatea de până la 250 kg), cabaline care nu sunt destinate obținerii de produse alimentare, câini, pisici	i.m., i.v. lentă
Spania	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicină	40 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine (vițeii cu greutatea de până la 250 kg), cabaline care nu sunt destinate obținerii de produse alimentare, câini, pisici	i.m., i.v. lentă

Spania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicină	40 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine (viței cu greutatea de până la 250 kg), cabaline care nu sunt destinate obținerii de produse alimentare, câini, pisici	i.m., i.v. lentă
Spania	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicină	80 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine (viței cu greutatea de până la 250 kg), cabaline care nu sunt destinate obținerii de produse alimentare, câini, pisici	i.m., i.v. lentă
Spania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicină	40 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine (viței cu greutatea de până la 250 kg), cabaline care nu sunt destinate obținerii de produse alimentare, câini, pisici	i.m., i.v. lentă

Spania	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamicină	60 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine (vițeii cu greutatea de până la 250 kg), cabaline care nu sunt destinate obținerii de produse alimentare, câini	i.m., i.v. lentă
Spania	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicină	40 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine (vițeii cu greutatea de până la 250 kg), porcine (purceii alăptați), cabaline declarate ca nefiind destinate sacrificării în vederea obținerii de produse alimentare pentru consumul uman, câini, pisici	i.m., i.v. lentă
Spania	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Vițeii (cu vârsta de maxim 13 săptămâni)	i.m.
Spania	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Vițeii (cu vârsta de maxim 13 săptămâni)	i.m.



Spania	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamicină	5 mg/ml	soluție injectabilă	Purcei, câini, pisici	i.m.
Spania	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicină	50 mg/ml	soluție injectabilă	Bovine (viței cu greutatea de până la 250 kg)	i.m., i.v. lentă
Țările de Jos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicină	100 mg/ml	soluție injectabilă	Viței cu vârsta de maxim 13 săptămâni	i.m.

## **Anexa II**

### **Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului**

# **Rezumat general al evaluării științifice a produselor medicinale veterinare care conțin gentamicină prezentată sub formă de soluție injectabilă pentru administrarea la bovine și porcine (vezi anexa I)**

## **1. Introducere**

Gentamicina este un antibiotic aminoglicozid indicat în tratamentul mai multor infecții bacteriene. În mod normal, se utilizează ca sarea sulfat. În medicina veterinară, gentamicina se utilizează în principal sub formă de soluție injectabilă pentru bovine, porcine, cabaline, pisici și câini.

Ca urmare a unei cereri de autorizație de comercializare înaintate Agenției Federale pentru Medicamente și Produse de Îngrijire din Belgia, în baza Articolului 13(1) al Directivei 2001/82/CE modificate, adică o aplicație generică, s-a dovedit faptul că nu au fost generate date reziduale specifice produsului în vederea susținerii perioadei de așteptare declarate în cazul cărnii și organelor de vită și porc pentru produsul de referință Genta 100 mg/ml, conform autorizației din Germania. În urma utilizării datelor disponibile din cadrul EPMAR (LMREP) CVMP pentru gentamicină (EMEA/MRL/803/01)<sup>1</sup>, nu a fost posibil ca Belgia să confirme dacă perioadele de așteptare de 95 de zile în cazul bovinelor, respectiv 60 de zile în cazul porcinelor sunt sigure. În plus, datele disponibile în Belgia care vizează medicamente comparabile indică în mod clar faptul că nivelurile reziduale pot depăși limitele reziduale maxime (LMR) pentru perioadele de așteptare propuse. În consecință, Belgia a considerat că siguranța consumatorului nu este asigurată de perioadele de așteptare stabilite pentru medicamentul de referință Genta 100 mg/ml (deținătorul autorizației de comercializare): CP-Pharma) și, ca urmare, pentru medicamentul său generic Emdogent 100 (solicitant: Emdoka).

Belgia a notat și faptul că, în Uniunea Europeană, în cazul bovinelor și porcinelor, există perioade de așteptare diferite aprobate pentru produsele medicinale veterinare care conțin gentamicină sub formă de soluție injectabilă, de exemplu carne și organe de vită de la 28 la 210 zile; lapte de vacă de la 2 la 7 zile, pentru care unele produse menționează „a nu se utiliza la vacile al căror lapte este destinat consumului uman”; iar la carnea și organele de porc de la 28 la 150 zile.

Prin urmare, la 8 ianuarie 2016, Belgia a inițiat o procedură în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE pentru produsele medicinale veterinare care conțin gentamicină prezentată sub formă de soluție injectabilă pentru administrare la bovine și porcine. A fost solicitat Comitetul pentru Produse Medicamentoase de Uz Veterinar (CVMP) în vederea revizuirii tuturor datelor disponibile legate de epuizarea emisiilor reziduale și a recomandării perioadelor de așteptare pentru bovine (carne și lapte) și porcine.

## **2. Discutarea datelor disponibile**

### **Determinarea epuizării emisiei reziduale la carnea și organele de vită**

În cazul tuturor studiilor de determinare a epuizării emisiei reziduale care au fost înaintate, gentamicina a fost utilizată sub formă de soluție injectabilă apoasă și a fost administrată pe cale intramusculară.

A fost înaintat un studiu compatibil BPL efectuat pe viței care vizează produsul Aagent 50 mg/ml soluție injectabilă (deținătorul autorizației de comercializare: Fatro). Conceptul studiu se află în concordanță cu standardele curente. Studiul a fost efectuat pe viței cu vârste sub 1 lună. Au fost

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

tratate grupuri formate din 5 animale cu o doză de 4 mg/kg corp o dată pe zi timp de 3 zile și sacrificate în zilele 30, 40, 50, 60, 70, 80 și 90 de la ultima administrare. Au fost analizate rinichii, ficatul, țesutul adipos, mușchii și zona injectată (centru și zona adiacentă) prin utilizarea unei metode HPLC/MS-MS validate. Analiza rezultatelor în cazul fiecărui tip de țesut duce la o perioadă de așteptare maximă de 103 zile, în ceea ce privește epuizarea emisiei reziduale în ficat, care se obține utilizând metoda statistică conform Notei de îndrumare a CVMP asupra abordării în vederea armonizării perioadelor de așteptare (EMA/CVMP/036/95)<sup>2</sup>.

Produsul Aagent 50 mg/ml soluție injectabilă a fost testat, de asemenea, în cadrul unui studiu de determinare a epuizării emisiei reziduale la bovine adulte. Studiul este compatibil BPL; a fost considerat studiu preliminar de către deținătorul autorizației de comercializare (Fatro). Nu au fost prelevate mostre de control din țesutul adiacent zonei de injectare. Reziduurile măsurate (gentamicina) nu au reprezentat markerul rezidual stabilit, iar limita inferioară de cuantificare (LLOQ) a metodei HPLC-MS/MS a fost egală cu LMR pentru mușchi și țesut adipos. Nu au fost prezentate date de stabilitate. Studiul a implicat grupuri formate din 4 animale care au fost tratate cu o doză de 4 mg/kg corp o dată pe zi timp de 5 zile și sacrificate în zilele 21, 35, 49 și 70 de la ultima administrare. Au fost analizate rinichii, ficatul, mușchii și zona injectată. În ziua 70, ultimul punct de prelevare mostre, concentrația de gentamicină depășea în continuare LMR în toate mostrele de ficat și rinichi, înregistrând unele valori peste 2 ori LMR curentă pentru rinichi și peste 3 ori pentru ficat. Nu se poate stabili o perioadă de așteptare sigură pornind de la aceste date.

Un studiu compatibil BPL efectuat cu Gentamicina 4% soluție injectabilă (aplicabil pentru Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli injectabile 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml și Purmicina 40 mg/ml (deținătorul autorizației de comercializare: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven și Cenavisa). Studiul întrunește standardele actuale, deși nu au fost analizate țesuturile adipos și muscular (provenit din altă zonă în afară de cea de injectare). Cu toate acestea, prin prisma datelor generale disponibile asupra determinării emisiei reziduale a gentamicinei, este cunoscut faptul că țesutul adipos și cel muscular (în afara mușchilor din zona injectată) nu sunt țesuturi limitative. Animalele implicate în studiu erau viței cu vârsta de 6-7 luni. Au fost tratate grupuri formate din 4 animale cu o doză de 4 mg/kg corp la fiecare 12 ore, timp de 3 zile și sacrificate în zilele 80, 100, 130 și 170 de la ultima administrare. Au fost analizați rinichii, ficatul și zona injectată (centru și țesut adiacent), prin utilizarea unei metode HPLC/MS-MS validate. Analiza rezultatelor în cazul fiecărui tip de țesut duce la o perioadă de așteptare maximă de 192 zile, în ceea ce privește epuizarea emisiei reziduale în ficat, calculată cu ajutorul unei metode statistice.

A fost înaintat un alt studiu efectuat pe viței despre produsul Vetrigen (deținătorul autorizației de comercializare: Ceva Sante Animale), dar nu este compatibil BPL. Studiul implică animale non-rumegătoare, cu greutatea de aproximativ 50-60 kg. Au fost tratate grupuri formate din numai 3 animale cu o doză de 4 mg/kg corp la fiecare 12 ore timp de 4,5 zile (9 injecții) și sacrificate în zilele 15 și 60 de la ultima administrare. Au fost analizate rinichii, ficatul, țesutul adipos și zona injectată, fără a preleva mostră de control din zona adiacentă, prin utilizarea unei metode microbiologice, pentru care nu sunt disponibile date de validare adecvate. La ultima sacrificare, adică în ziua 60, nivelurile reziduale se aflau sub LMR în cazul ficatului și rinichilor, dar nu poate fi atinsă nicio concluzie fermă în ceea ce privește țesutul adipos, cel muscular și în special zona de injectare, din moment ce limita de sensibilitate corespunzătoare a fost dublă față de LMR. În concluzie, în urma acestui studiu nu se poate stabili o perioadă de așteptare.

A fost furnizat un studiu compatibil BPL efectuat cu Genta-ject 10% (deținătorul autorizației de comercializare: Dopharma). Studiul întrunește standardele actuale, deși metoda analitică a fost de tip

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

microbiologic și nu a fost prelevată o mostră de control din zona adiacentă injectării (pe de altă parte, au fost analizate două zone de injectare în cazul fiecărui animal, una de pe fiecare latură). Analiza microbiologică a fost validată în mod adecvat. Animalele implicate în studiu au fost viței non-rumegători cu vârsta de aproximativ 3 luni, cărora li s-a administrat hrană solidă pe durata studiului. Grupurile formate din 4 animale au fost tratate cu o doză de 2 mg/kg corp, la 12 ore, timp de 3 zile și sacrificate în zilele 76, 90, 104 și 126 de la ultima administrare. Au fost analizate rinichii, ficatul, mușchii, țesutul adipos și zona injectată. Metoda statistică nu a putut fi aplicată deoarece, în cazul tuturor țesuturilor eligibile, a fost valabil doar un număr insuficient de date. Prin utilizarea metodei alternative, aplicată pe datele provenite de la rinichi și cu o limită de siguranță de 10%, a fost evidențiată o perioadă de așteptare de 139 de zile.

Produsul Forticine soluție 1% și 4% (deținătorul autorizației de comercializare: Vetoquinol) au fost investigate în cadrul unui studiu principal axat pe rinichi, ficat și mușchi, prin utilizarea soluției de 1%, precum și un studiu de confirmare prin utilizarea soluției de 4%, după demonstrarea bioechivalenței plasmei la concentrația de 1%, și în cadrul căruia a fost analizată numai zona de injectare. În ambele studii au fost implicați viței cu vârste de maxim 1,5 luni, presupuși a fi non-rumegători. Studiile au fost fie incompatibile BPL, fie nu se cunoaște starea acestora.

În cadrul studiului principal, doza administrată a fost de 4 mg/kg corp, doză unică, urmată de trei injecții a câte 2 mg/kg corp la fiecare 12 ore. Metoda de analiză a utilizat cromatografia lichid-lichid cu detecție fluorimetrică, dar nu au existat date disponibile care să demonstreze validitatea metodei; au fost monitorizate doar 3 din cele 4 componente de marker rezidual pentru gentamicină. Au fost implicate doar două animale per sacrificare (14 ore, 7 zile, 14 zile, 28 de zile). Din cauza unei LLOQ care este incertă și posibil mai mare decât LMR respective, nu poate fi trasă nicio concluzie în privința reziduurilor de la nivelul mușchilor și ficatului. În cazul rinichilor, la ultimul indicator temporal, adică la 28 zile de la ultima administrare, toate concentrațiile reziduale se prezentau sub valoarea LMR curente, deși rămăseseră relativ apropiate de LMR (680 și 700 μg/kg). În concluzie, în urma acestui studiu nu se poate stabili o perioadă de așteptare.

În cadrul studiului de confirmare, nu au fost prelevate eșantioane din zona adiacentă zonei de injectare, dar s-au utilizat 3 zone de injectare per animal, la un total de 6 animale. Doza administrată a fost de 3 mg/kg corp la 8 ore, timp de 3 zile. Metoda analitică a constatat într-o analiză bacteriologică pentru care nu au existat date de validare disponibile, cu o LLOQ de 100 μg/kg, adică de două ori mai mare față de LMR aplicabilă curentă (50 μg/kg în cazul mușchilor). Din acest motiv, studiul nu poate fi utilizat pentru a demonstra o perioadă de așteptare sigură, în ciuda faptului că nu au fost detectate reziduuri peste limita de sensibilitate de 100 μg/kg.

Un studiu BPL suplimentar care vizează atât bovinele, cât și porcinele, a fost efectuat cu Gentamicină 40 mg/ml soluție injectabilă (deținătorul autorizației de comercializare: Vetprom), utilizând ca metodă analitică o imunoanaliză enzimatică. Studiul nu este furnizat ca raport complet, ci mai degrabă ca rezumat. Nu sunt disponibile date complete de validare. Epuizarea emisiei reziduale a fost urmărită numai în cazul rinichilor și ficatului; a se reține faptul că zona de injectare nu a fost analizată. Au fost implicate doar două animale per punct de sacrificare. Studiul a fost efectuat pe bovine rumegătoare (350-380 kg). Doza administrată a fost de 4 mg/kg corp la interval de 12 ore în prima zi, apoi la interval de 24 ore, până în ziua 5 inclusiv. Au fost sacrificate grupuri de bovine în zilele 60, 70, 80 și 90 de la ultima administrare. Atât în cazul rinichilor, cât și al ficatului, reziduurile se situează sub LMR în ziua 80. În concluzie, din cauza deficiențelor sale, în urma acestui studiu nu se poate stabili o perioadă de așteptare sigură.

În cadrul rapoartelor de evaluare de reînnoire emise de ANC Belgia, a fost identificat un studiu care susținea perioada de așteptare pentru Genta-kel 5% la viței (deținătorul autorizației de comercializare: Kela). Raportul complet al studiului și raportul de validare a metodei de analiză nu sunt disponibile.

Starea BPL a studiului este necunoscută. Studiul implică viței non-rumegători cu vârsta de 8-11 săptămâni, care au primit 3 mg/kg corp gentamicină de două ori pe zi timp de 3 zile consecutive. Animalele au fost sacrificate la 4, 11, 20 și 89 de zile de la ultima administrare, în grupuri de 4 sau 5. Au fost analizate rinichii, ficatul, țesutul adipos, mușchii și zona injectată (fără mostră de control din zona adiacentă) în vederea determinării epuizării emisiei reziduale, prin utilizarea unei metode LC-MS/MS. La ultimul indicator temporal, adică ziua 89, încă au putut fi detectate reziduuri peste LMR în cazul ficatului (2 din 5 mostre). Utilizarea metodei statistice pentru evaluarea datelor provenite de la ficat nu este considerată corespunzătoare, deoarece ipoteza de homoscedasticitate nu este întrunită. În cazul celorlalte țesuturi, a putut fi aplicată metoda alternativă. Cu toate acestea, luând în considerare reziduurile înregistrate peste LMR în cazul ficatului în ziua 89 și având în vedere că nu este disponibil niciun raport complet de studiu și niciun raport de validare al metodei analitice, în urma acestui studiu nu se poate stabili o perioadă de așteptare.

### **Perioadele de așteptare pentru carnea și organele de vită**

În general, în cazul speciilor de bovine, trei studii permit stabilirea perioadei de așteptare ca fiind de 103 zile pentru Aagent 50 mg/ml (deținătorul autorizației de comercializare: Fatro), 192 zile pentru Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli injectabil 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetearsan gentamicină 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml și Purmicina 40 mg/ml (deținătorul autorizației de comercializare: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven și Cenavisa) și 139 zile pentru Genta-ject 10% (deținătorul autorizației de comercializare: Dopharma).

Nu este adecvată cumularea datelor reziduale pentru a calcula o perioadă de așteptare generală pentru toate medicamentele, deoarece în cadrul studiilor au fost aplicate regimuri diferite de dozare.

Se consideră că perioadele de așteptare de 103, 192 și 139 de zile trebuie aplicate în cazul medicamentelor specifice menționate anterior utilizate în cadrul studiilor corespunzătoare, atât timp cât regimul de dozare recomandat este identic cu cel aplicat în timpul studiului relevant sau rezultă într-o dozare mai mică sau echivalentă din punct de vedere al expunerii totale.

În cazul medicamentelor menționate în paragraful de mai sus care au doze maxime recomandate care le depășesc pe cele utilizate în cadrul studiilor reziduale aferente, trebuie aplicată cea mai lungă perioadă de așteptare rezultată direct din datele reziduale, adică 192 zile, cu condiția ca doza totală conform recomandărilor din rezumatul caracteristicilor produsului să nu depășească doza totală administrată în cadrul studiului care a condus la această perioadă de așteptare (adică 24 mg de gentamicină bază per kg corp).

În cazul medicamentelor la care studiul de determinare a epuizării emisiei reziduale furnizat nu acoperă regimul de dozare recomandat sau în cazul produselor pentru care nu au fost furnizate niciun fel de date, trebuie aplicată perioada de așteptare cea mai lungă calculată direct din datele de epuizare a emisiei reziduale, adică 192 de zile. De aici rezultă un regim de dozare de 4 mg/kg corp la fiecare 12 ore, timp de 3 zile, și un volum de injectare de 20 ml pentru o concentrație de 40 mg/ml. Se poate considera că această perioadă de așteptare este suficientă pentru a acoperi diferențele dintre compozițiile medicamentelor care ar putea avea impact asupra tiparului de epuizare a emisiei reziduale. Este probabil ca orice astfel de impact să rămână limitat în ceea ce privește compozițiile disponibile ale medicamentelor, având în vedere perioada foarte lungă în care are loc epuizarea emisiei reziduale și faptul că toate medicamentele vizate în această sesizare sunt soluții apoase. Perioada de așteptare de 192 de zile nu poate fi aplicată medicamentelor în cazul cărora doza totală recomandată depășește doza utilizată în cadrul studiului rezidual, adică 24 mg de gentamicină bază per kg corp.

În cazul medicamentelor unde doza totală o depășește pe cea pentru care sunt disponibile date reziduale sigure (adică în cazul medicamentelor administrate într-o doză totală mai mare de 24 mg gentamicină bază per kg corp la bovine), CVMP a agreeat să extrapoleze perioadele de așteptare bazându-se pe principii farmacocinetice. Aceasta nu reprezintă o abordare standard și nu este

prezentată în ghidul de îndrumare al CVMP. Cu toate acestea, în contextul acestei proceduri de sesizare, unde medicamentele sunt deja autorizate și datele disponibile despre epuizarea emisiei reziduale sunt limitate, utilizarea acestei abordări pragmatice a fost considerată o modalitate acceptabilă de menținere a disponibilității produselor medicinale și de asigurare a siguranței consumatorilor în același timp. Abordarea farmacocinetică utilizează timpul de înjumătățire al epuizării emisiei reziduale terminale observate, perioada de așteptare stabilită pe baza datelor și doza de administrat pentru a permite determinarea perioadelor de așteptare, conform următoarei formule:

$$TA_{nou} = TA_{vechi} + \{int.2(D_{nouă}/D_{veche}) \times T_{1/2}(faza\ finală)\}^{rotunjit}$$

Unde:  $TA_{nou}$  reprezintă perioada de așteptare pentru medicamentul în cazul căruia trebuie determinată o perioadă de așteptare;  $TA_{vechi}$  reprezintă perioada de așteptare pentru medicament, de la care a fost propusă extrapolarea;  $D_{nouă}$  reprezintă doza medicamentului în cazul căruia trebuie determinată o perioadă de așteptare;  $D_{veche}$  reprezintă doza medicamentului de la care se propune extrapolarea;  $T_{1/2}(faza\ finală)$  reprezintă timpul de înjumătățire final.

Prezentul calcul poate fi aplicat în cazul când cinetica epuizării emisiei reziduale este liniară și dacă emisiile reziduale scad sub LMR, iar distribuirea la nivelul țesuturilor este completă. Timpul mediu de înjumătățire calculat este de 20,41 zile. Metoda duce la o perioadă de așteptare extrapolată recomandată de 214 zile, pe baza dozei totale maxime recomandate în cazul majorității medicamentelor vizate, adică 50 mg gentamicină bază per kg corp. Un singur medicament (Gentamicin Bremer Pharma, autorizat în Letonia, deținătorul autorizației de comercializare: Bremer Pharma) recomandă o doză totală mai mare, de 80 mg gentamicină bază per kg corp. În acest caz, se recomandă o perioadă de așteptare extrapolată de 228 zile.

Trebuie subliniat faptul că metoda de extrapolare utilizată este o abordare pragmatică cu scopul de a menține disponibilitatea medicamentului în timp ce este asigurată și siguranța consumatorului. Este cunoscut faptul că există anumite neclarități legate de datele referitoare la timpul de înjumătățire final și la linearitatea cineticii epuizării emisiei reziduale, ambele reprezentând condiții care trebuie îndeplinite în vederea utilizării corecte a extrapolării. Intenția este de a obține o soluție pentru acele medicamente vizate de prezenta procedură, pentru care doza maximă recomandată este mare și pentru care, pornind de la datele reziduale, nu poate fi stabilită o perioadă de așteptare într-o manieră convențională. În cazul medicamentelor pentru care doza maximă recomandată este mai mică decât cea utilizată în cazul celor mai lungi studii reziduale (24 mg gentamicină bază per kg corp), utilizarea acestei abordări de extrapolare este considerată necorespunzătoare, deoarece utilizarea celei mai lungi perioade de așteptare calculate are efectul de a încorpora o marjă de siguranță generală care să compenseze pentru lipsa datelor specifice și adecvate.

O parte dintre medicamentele vizate pot fi utilizate în cazul animalelor mai în vârstă decât cele implicate în studii, conducând, astfel, la volume totale de injectare mai mari, care este posibil să atragă o rată mai lentă a epuizării emisiei reziduale, din cauza raportului scăzut suprafață/volum a bolului zonei de injectare. În consecință, perioadele de așteptare nu pot fi extrapolate la volume mai mari de injectare decât cele aplicate în cadrul studiilor. Cu toate acestea, în urma cumulării tuturor datelor se pare că, cel puțin în cazul vițelilor, la un volum de injectare de până la 20 ml, zona de injectare nu reprezintă țesutul limitativ și, în consecință, se poate considera că riscul consumatorului în relație cu volumele mari de injectare rămâne scăzut.

Perioada de așteptare de 192 de zile a fost stabilită în cazul animalelor rumegătoare; în orice caz, Comitetul consideră că perioada poate fi aplicată și vițelilor non-rumegători. Într-adevăr, medicamentele vizate sunt destinate injectării parenterale și, în consecință, este probabil ca impactul fiziologiei digestive să fie limitat. În plus, compararea studiilor cu Agent 50 mg/ml soluție injectabilă (deținătorul autorizației de comercializare: Fatro) și Genta-ject 10% (deținătorul autorizației de comercializare: Dopharma) arată faptul că epuizarea emisiei reziduale nu are loc mai lent în cazul

animalelor foarte tinere, deoarece perioada de așteptare este mai mică (103 zile) în cazul vițeilor cu vârste sub o lună cărora li se administrează un înlocuitor de lapte și un supliment solid față de cazul vițeilor mai mari cărora li se administrează hrană solidă. Acest aspect este confirmat într-o anumită măsură de epuizarea emisiei reziduale rapidă observată în cazul Forticine soluție 1% (deținătorul autorizației de comercializare: Vetoquinol), efectuat de asemenea pe viței tineri hrăniți cu înlocuitor de lapte. În plus, perioada de epuizare a emisiei reziduale este lungă în cazul gentamicinei și, în majoritatea cazurilor, se va întinde pe o perioadă de timp în care animalele vor rumega, cel puțin parțial.

### **Determinarea epuizării emisiei reziduale la carnea și organele de porc**

În cazul tuturor studiilor de determinare a epuizării emisiei reziduale care au fost înaintate, gentamicina a fost utilizată sub formă de soluție injectabilă apoasă și a fost administrată pe cale intramusculară.

Este disponibil un studiu care vizează produsul Aagent 50 mg/ml soluție injectabilă (deținătorul autorizației de comercializare: Fatro). Studiul pe porci este compatibil BPL; conceptul se află în concordanță cu standardele curente. Porcii implicați aveau vârste sub 1 lună. Au fost tratate grupuri formate din 5 animale cu o doză de 4 mg/kg corp o dată pe zi timp de 3 zile și sacrificate în zilele 30, 40, 50 și 60 de la ultima administrare. Au fost analizate rinichii, ficatul, țesutul tegumentar+adipos, mușchii și zona de injectare (centru și adiacent), utilizând o metodă HPLC/MS-MS validată. Analiza rezultatelor în cazul fiecărui tip de țesut duce la o perioadă de așteptare maximă de 66 de zile în ceea ce privește epuizarea emisiei reziduale în piele+grăsime și la nivelul locului de injectare, calculată cu ajutorul unei metode de calcul alternative.

Produsul Aagent 50 mg/ml soluție injectabilă a fost testat, de asemenea, în cadrul studiilor de determinare a epuizării emisiei reziduale la porcine adulte. Studiul este compatibil BPL și este considerat studiu preliminar de către deținătorul autorizației de comercializare (Fatro). Nu a fost analizată nicio mostră de control din vecinătatea zonei de injectare. Nu a fost analizată nicio mostră combinată de țesut tegumentar+adipos, au fost prelevate doar mostre de țesut adipos. Reziduurile măsurate (gentamicina) nu au reprezentat markerul rezidual, iar limita inferioară de cuantificare (LLOQ) a metodei HPLC-MS/MS a fost egală cu LMR pentru mușchi și țesut adipos. Nu au fost prezentate date de stabilitate. Grupuri de 4 porci adulți au primit o doză de 4 mg/kg corp o dată pe zi timp de 5 zile și au fost sacrificate în zilele 7, 21, 35 și 49 de la ultima administrare și au fost analizați rinichii, ficatul, țesut adipos, mușchi și zona de injectare. În ziua 49, ultimul punct de prelevare mostre, nivelurile depășeau în continuare LMR în toate mostrele de ficat și rinichi, înregistrând unele valori de peste 2 ori LMR pentru rinichi și de peste 3 ori pentru ficat. În plus, în ziua 49, în zona de injectare, una dintre concentrații încă se mai situa puțin peste LMR. În consecință, pornind de la aceste date nu se poate stabili o perioadă de așteptare sigură.

Este disponibil un alt studiu efectuat pe porcine care implică produsul Vetrigen (deținătorul autorizației de comercializare: Ceva Sante Animale). Studiul este incompatibil BPL. Studiul implică animale cu greutatea între 23 și 27 kg. Au fost tratate grupuri formate din numai 3 animale cu o doză de 4 mg/kg corp la fiecare 12 ore timp de 4,5 zile (9 injecții) și sacrificate în zilele 15 și 60 de la ultima administrare. Au fost analizate rinichii, ficatul, țesutul adipos și zona injectată, fără a preleva mostră de control din zona adiacentă, prin utilizarea unei metode microbiologice, pentru care nu sunt disponibile date de validare adecvate. La ultima sacrificare, adică în ziua 60, nivelurile reziduale se aflau sub LMR în cazul ficatului și rinichilor, dar nu poate fi atinsă nicio concluzie fermă în ceea ce privește țesutul adipos, cel muscular și în special zona de injectare, din moment ce limita de sensibilitate corespunzătoare a fost dublă față de LMR. În urma acestui studiu nu se poate stabili o perioadă de așteptare sigură.



Un studiu efectuat cu Gentavall 5 mg/ml (deținătorul autorizației de comercializare: Mevet), în mod clar era incompatibil BPL (studiul a utilizat o doză surprinzătoare de mică de 5 mg per animal, la purceii nou-născuți (3-5 zile), administrată în doză unică). Altfel, poate fi considerat că întrunește standardele curente, deși nu au fost analizate țesutul muscular (din altă zonă în afară de cea de injectare) și cel adipos; acest fapt poate fi acceptat deoarece aceste țesuturi sunt recunoscute ca nefiind limitative în ceea ce privește epuizarea emisiei reziduale a gentamicinei. A fost utilizată o metodă analitică HPLC-MS/MS validată. Au fost sacrificate grupuri de 4 animale în zilele 40, 45 și 50 de la ultima administrare. Au fost analizate rinichii, ficatul și zona injectată. Datorită dimensiunii animalelor, nu au putut fi prelevate mostre de control din vecinătatea zonei de injectare. Conform așteptărilor legate de doza administrată, epuizarea emisiei reziduale apare rapid în cazul tuturor tipurilor de țesut, iar nivelurile s-au situat sub LMR la primul indicator temporal, adică ziua 40. Perioada de așteptare derivată din aceste date, pornind de la metoda alternativă cu un interval de siguranță de 10% și relaționată la o doză unică de 5 mg/animal, este de 44 de zile în cazul purceilor.

Un studiu BPL care vizează atât bovinele, cât și porcinele, a fost efectuat cu Gentamicină soluție injectabilă 40 mg/ml (deținătorul autorizației de comercializare: Vetprom), utilizând ca metodă analitică o imunoanaliză enzimatică. Studiul nu este furnizat ca raport complet, ci mai degrabă ca rezumat. Nu sunt disponibile date complete de validare. Epuizarea emisiei reziduale a fost urmărită numai în cazul rinichilor și ficatului; a se reține faptul că zona de injectare nu a fost analizată. Au fost implicate doar două animale per punct de sacrificare. Studiul a fost efectuat pe bovine rumegătoare (350-380 kg) și porcine de 35-40 kg. Doza administrată a fost de 4 mg/kg corp la interval de 12 ore în prima zi, apoi la interval de 24 ore, până în ziua 5 inclusiv. Grupuri de porcine au fost sacrificate în zilele 14, 28, 35 și 40 de la ultima administrare. Atât în cazul rinichilor, cât și al ficatului, reziduurile se situează sub LMR în ziua 28 a studiului. În concluzie, din cauza deficiențelor sale, în urma acestui studiu nu se poate stabili o perioadă de așteptare sigură.

În cadrul rapoartelor de evaluare a reînnoirii emise de ANC Belgia, au fost identificate două studii care susțineau perioadele de așteptare pentru Genta-kel 5% (deținătorul autorizației de comercializare: Kela) și pentru Gentaveto-5 la viței (deținătorul autorizației de comercializare: VMD). Nu este disponibil un raport complet în cazul studiului despre Genta-kel 5%, dar studiul despre Gentaveto-5 a fost furnizat sub formă de raport complet.

Studiul despre Genta-kel 5% (deținătorul autorizației de comercializare: Kela) efectuat pe purcei a utilizat o doză de 3 mg/kg corp de două ori pe zi; durata tratamentului nu a putut fi identificată. Au fost sacrificate grupuri de 4 sau 5 animale în zilele 3, 10, 17, 27, 67 și 89 de la ultima administrare. Au fost analizate rinichii, ficatul, țesutul adipos și zona injectată (fără a preleva mostră din zona adiacentă), prin utilizarea unei metode LC-MS/MS; cu toate acestea, rezultatele privind țesutul adipos nu sunt disponibile. Nu poate fi stabilită o perioadă de așteptare în urma studiului deoarece au fost detectate reziduuri peste LMR în cazul tuturor tipurilor de țesut pentru care existau date adecvate la ultimul indicator temporal, adică la 89 zile de la ultima administrare.

Studiul despre Gentaveto-5 (deținătorul autorizației de comercializare: VMD) a fost efectuat pe porci cu greutatea între 3,75 și 8 kg, cu o doză de 5 mg/kg corp la fiecare 12 ore, timp de 5 zile. Au fost sacrificate grupuri de 5 animale în zilele 14, 42, 70 și 112 de la ultima administrare. Au fost analizate rinichii, ficatul, țesutul tegumentar+adipos și zona de injectare în vederea determinării epuizării emisiei reziduale, prin utilizarea unei metode LC-MS/MS validate. Nu au fost prelevate mostre de control din zona adiacentă zonei de injectare, dar au fost analizate 2 zone de injectare per animal, zonele fiind considerate suficient de aproape una de cealaltă. În ziua 112 de la ultima injectare, adică ultimul indicator temporal, toate concentrațiile se situau sub LMR. Perioada de așteptare aprobată de 146 de zile a fost determinată prin utilizarea metodei alternative cu un interval de siguranță de 30% și poate fi considerată sigură pentru consumatori.

## **Perioadele de așteptare pentru porcine**

În cazul porcinelor ca specie țintă, au fost identificate trei studii din care a putut fi obținută o perioadă de așteptare suficient de sigură. Studiile sunt cele efectuate cu produsele Gentavall 5 mg/ml (deținătorul autorizației de comercializare: Mevet), Aagent 50 mg/ml soluție injectabilă (deținătorul autorizației de comercializare: Fatro) și Gentaveto-5 (deținătorul autorizației de comercializare: VMD). Perioadele de așteptare sunt de 44, 66, respectiv 146 de zile. Aceștia nu se asociază aceleiași posologii aplicate.

Este important de notat că perioada de așteptare de 44 de zile în cazul porceilor, pe baza studiului cu Gentavall 5 mg/ml (deținătorul autorizației de comercializare: Mevet) corespunde unor condiții de utilizare foarte specifice (o doză unică de 5 mg injectată la animale nou-născute).

Se consideră că perioadele de așteptare de 44, 66 și 146 de zile trebuie aplicate în cazul medicamentelor specifice menționate anterior utilizate în cadrul studiilor corespunzătoare, atât timp cât regimul de dozare recomandat este identic cu cel aplicat în timpul studiului relevant sau rezultă într-o dozare mai mică sau echivalentă din punct de vedere al expunerii totale.

În cazul medicamentelor menționate în paragraful de mai sus care au doze maxime recomandate care le depășesc pe cele utilizate în cadrul studiilor reziduale aferente, trebuie aplicată cea mai lungă perioadă de așteptare rezultată direct din datele reziduale, adică 146 de zile, cu condiția ca doza totală, conform recomandărilor din rezumatul caracteristicilor produsului să nu depășească doza totală administrată în cadrul studiului care a condus la această perioadă de așteptare (adică 50 mg de gentamicină bază per kg corp).

Perioada de așteptare de 146 de zile poate fi aplicată și altor medicamente, cu condiția ca doza totală recomandată să nu depășească doza totală administrată în cadrul studiului corespunzător (50 mg de gentamicină bază per kg corp). Este important de notat că doza utilizată în cadrul studiului relevant (50 mg gentamicină bază per kg corp) pare a acoperi toate regimurile de dozare recomandate în mod curent. Se poate considera că această perioadă de așteptare acoperă în mod suficient posibilele efecte care pot proveni din diferențele dintre compozițiile medicamentelor. Într-adevăr, pe baza compozițiilor disponibile ale produsului, pare că produsele prezintă compoziții foarte asemănătoare, inclusiv conservanți obișnuți și sisteme tampon despre care nu este probabil să influențeze rata de absorbție și care sunt prezenți în cantități relative foarte scăzute. În plus, perioada în care are loc epuizarea emisiei reziduale este foarte lungă și toate produsele vizate în această sesizare sunt soluții apoase.

În cazul porcinelor, perioadele de așteptare determinate sunt corelate cu un volum maxim injectat de 1 ml, pentru o concentrație de 50 mg/ml, și nu pot fi direct extrapolate nici la volume mai mari, nici la doze mai mari per zonă de injectare. În consecință, volumul de injectare trebuie să fie limitat la un maxim de 1 ml per zonă de injectare sau la 50 mg gentamicină per zonă de injectare în cazul produsilor cu o concentrație ce depășește 50 mg gentamicină per ml.

## **Determinarea epuizării emisiei reziduale pentru laptele de vacă**

Singurele date de epuizare a emisiei reziduale în cazul laptelui de vacă sunt furnizate de Aagent 50 m/ml, soluție injectabilă (deținătorul autorizației de comercializare: Fatro), deși medicamentul nu este autorizat pentru utilizare în cazul vacilor în lactație. Studiul este considerat de către deținătorul autorizației de comercializare ca fiind un studiu pilot și implică doar 8 animale. Reziduurile măsurate (gentamicina) nu au corespuns markerului rezidual stabilit, iar datele disponibile nu sunt suficiente pentru a permite verificarea validității metodei analitice HPLC-MS/MS. Doza administrată a fost de 4 mg/kg corp, o dată pe zi timp de 5 zile. Concentrațiile reziduale din lapte au fost determinate la 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 și 96 ore de la ultima administrare. Numărul scăzut de animale și indicatori de date nu au permis analizarea rezultatelor prin utilizarea metodelor statistice TTSC (timp până la concentrația sigură) sau SCLR (concentrații sigure, bazate pe regresie liniară, care permit măsurători

sub limita de cuantificare), conform Notei de îndrumare a CVMP pentru determinarea perioadelor de așteptare în cazul laptelui (EMA/CVMP/473/98)<sup>3</sup>. Metoda SCPM (concentrații sigure, bazate pe date per indicator temporal, care permit date sub limita de cuantificare) a avut drept rezultat o perioadă de așteptare calculată de 72 ore, care corespunde primilor indicatori temporali în cazul cărora toate concentrațiile se află sub LMR, deși reziduurile se aflau sub LMR în cazul a 7 din 8 animale la 48 ore după ultima administrare. În concluzie, datele provenite din acest studiu nu au fost considerate adecvate pentru scopul determinării unei perioade de așteptare în cazul laptelui.

Studiul rezidual în cazul laptelui descrie EPMAR CVMP gentamicină (EMA/CVMP/619817/2015)<sup>4</sup>, cinci vaci în lactație au fost tratate cu doze intramusculare repetate a 4 mg gentamicină/kg corp/zi, timp de 3 zile. Mostrele de lapte au fost prelevate într-un interval de până la 90 ore de la ultima administrare. Reziduurile de gentamicină din țesuturile eligibile și din lapte au fost determinate printr-o analiză microbiologică cu o limită de cuantificare de 50 µg/kg (1/2 LMR). Nu au putut fi detectate reziduuri antimicrobiene active în cazul niciuneia dintre mostrele de lapte prelevate, lucru ce indică per total o epuizare a emisiei reziduale foarte rapidă.

Alegând o abordare pragmatică în intenția de a păstra disponibilitatea medicamentului în cazul vacilor în lactație și, în același timp, de a asigura siguranța consumatorilor, se consideră a fi corespunzătoare decizia de a aplica perioada de așteptare maximă autorizată în mod curent, adică de 7 zile, în cazul tuturor medicamentelor care au vacile în lactație ca specie indicată. Această perioadă de așteptare include o marjă de siguranță amplă cu privire la datele disponibile.

### **Considerații generale**

Pe baza informațiilor puse la dispoziția CVMP, se observă faptul că există câteva medicamente în cazul cărora sunt oferite instrucțiuni de dozare neclare în informațiile referitoare la produs. Este responsabilitatea fiecărei autorități naționale competente de a aplica recomandările acestei opinii bazate pe doza maximă recomandată, conform rezumatul caracteristicilor produsului aprobat, și de a acționa în cazul în care recomandările din cadrul informațiilor referitoare la produs nu pot fi interpretate corespunzător.

Se consideră că, în privința căii de administrare intravenoasă, este puțin probabil ca aceasta să ducă la niveluri reziduale mai mari, în comparație cu calea intramusculară și, în consecință, perioadele de așteptare derivate pe baza administrării subcutanate pot fi de asemenea recomandate pentru administrarea intravenoasă. Cu toate acestea, calea subcutanată nu ar mai trebui recomandată în cazul bovinelor și porcinelor deoarece cinetica de epuizare a emisiei reziduale din zona de injectare rămâne necunoscută și poate fi limitativă.

Același raționament utilizat ca punct de bază în determinarea perioadelor de așteptare în cazul medicamentelor care conțin gentamicină ca unică substanță activă poate fi aplicat și gentamicinei în combinație cu trimetoprim și sulfadimetoxină. Într-adevăr, dată fiind persistența deosebit de lungă a gentamicinei la nivelul țesuturilor, situație care nu se aplică în cazul celorlalte substanțe din medicamentele combinate, legat de perioadele de așteptare general aprobate pentru medicamentele care conțin trimetoprim și sulfonamide, nu există niciun motiv pentru așteptarea unui efect pe termen lung asupra reziduurilor datorat interacțiunii.

În final, este foarte probabil ca un plan de tratament repetat într-o anumită perioadă de timp să ducă la acumularea de reziduuri de gentamicină în ficat, rinichi și posibil în zonele de injectare ale animalelor

---

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)

tratate, și, în consecință, trebuie clarificat în cadrul informațiilor referitoare la produs faptul că pe durata perioadei de așteptare trebuie evitată repetarea oricărui plan de tratament.

### **3. Evaluarea beneficiu-risc**

În cadrul acestei proceduri de sesizare nu au fost evaluate calitatea, siguranța animalului țintă, siguranța utilizatorului, riscul pentru mediu și eficiența.

Perioadele de așteptare în cazul bovinelor (carne și lapte) și porcinelor trebuie supuse modificărilor recomandate pentru a asigura siguranța consumatorilor.

Calea subcutanată nu ar mai trebui recomandată în cazul bovinelor și porcinelor deoarece cinetica de epuizare a emisiei reziduale din zona de injectare rămâne necunoscută și poate fi limitativă.

Trebuie adăugată o propoziție de avertisment în cadrul informațiilor referitoare la produs, prin care să se stipuleze faptul că, pe durata perioadei de așteptare, trebuie evitată repetarea oricărui plan de tratament.

Raportul general beneficiu-risc al produselor din cadrul acestei proceduri a fost considerat pozitiv sub rezerva amendamentelor recomandate în informațiile referitoare la produs (vezi anexa III).

### **Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului**

Întrucât

- pe baza datelor de epuizare a emisiei reziduale la bovine și porcine, CVMP a considerat că perioadele de așteptare pentru bovine (carne și lapte) și porcine trebuie supuse unor modificări în vederea asigurării siguranței consumatorului;
- în absența datelor de epuizare a emisiei reziduale în cazul căii de administrare subcutanate, CVMP a considerat că această cale de administrare, subcutanată, în cazul bovinelor și porcinelor trebuie exclusă din informațiile referitoare la produs;
- este foarte probabil ca un plan de tratament repetat într-o anumită perioadă de timp să ducă la acumularea de reziduuri de gentamicină în ficat, rinichi și posibil în zonele de injectare ale animalelor tratate, CVMP a considerat că trebuie adăugată o frază de avertisment în cadrul informațiilor referitoare la produs, prin care să se stipuleze faptul că pe durata perioadei de așteptare trebuie evitată repetarea oricărui plan de tratament;
- CVMP a considerat că raportul general beneficiu-risc rămâne pozitiv pentru medicamentele din cadrul acestei proceduri, sub rezerva modificărilor informațiilor referitoare la produs;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de introducere pe piață a produselor medicamentoase de uz veterinar care conțin gentamicină, prezentate sub formă de soluție injectabilă și care urmează să fie administrate la bovine și porcine (vezi anexa I) în vederea modificării rezumatelor caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectelor în conformitate cu modificările recomandate pentru informațiile referitoare la produs stabilite în anexa III.

## **Anexa III**

### **Modificări ale punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect**

## **A. Pentru Agent 50 mg/ml, listat în anexa I (Detinătorul autorizației de comercializare: Fatro S.p.A.)**

Acolo unde doza totală maximă, conform recomandării din informațiile referitoare la produs, nu depășește 12 mg gentamicină bază per kg corp la bovine și porcine, trebuie utilizată exprimarea de mai jos:

### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

#### **4.9 Cantități de administrat și calea de administrare**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul vițelilor și purceilor.

În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 1 ml per zonă de injectare.

Injecțiile repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

#### **4.11 Perioadă (perioade) de așteptare**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

Vitei:

Administrare intramusculară sau intravenoasă: Carne și organe: 103 zile.

Purcei:

Carne și organe: 66 de zile.

### **Etichetare:**

<b>7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE</b>
---------------------------------------

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul vițelilor și purceilor.

<b>8. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE</b>
---------------------------------

Vitei:

i.m., i.v.: Carne și organe: 103 zile.

Purcei:

Carne și organe: 66 de zile.

### **Prospect:**

#### **8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul vițelilor și purceilor.

În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 1 ml per zonă de injectare.

Injecțiile repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

#### **10. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

Vitei:

Administrare intramusculară sau intravenoasă: Carne și organe: 103 zile.

Purcei:

Carne și organe: 66 de zile.

## **B. Pentru Genta-ject 10%, listat în anexa I (Detinătorul autorizației de comercializare: Dopharma Research B.V.)**

Acolo unde bovinele și/sau porcinele au fost deja aprobate ca specii țintă și, în condițiile în care doza totală maximă de gentamicină, conform recomandării din informațiile referitoare la produs, nu depășește 12 mg gentamicină bază per kg corp la bovine și 50 mg gentamicină bază per kg corp la porcine, trebuie utilizată exprimarea de mai jos, cu referire la specia relevantă:

### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

#### **4.9 Cantități de administrat și calea de administrare**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor și porcinelor.

În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 50 mg gentamicină per zonă de injectare.

Injectările repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

#### **4.11 Perioadă (perioade) de așteptare**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

Bovine:

Administrare intramusculară sau intravenoasă: Carne și organe: 139 de zile.

Porcine:

Carne și organe: 146 de zile.

### **Etichetare:**

#### **7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor și porcinelor.

#### **8. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE**

Bovine:

i.m., i.v.: Carne și organe: 139 de zile.

Porcine:

Carne și organe: 146 de zile.

### **Prospect:**

#### **8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor și porcinelor.

În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 50 mg gentamicină per zonă de injectare.

Injectările repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.



## **10. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

### Bovine:

Administrare intramusculară sau intravenoasă: Carne și organe: 139 de zile.

### Porcine:

Carne și organe: 146 de zile.

## **C. Pentru Gentavall 5 mg/ml, listat în anexa I (Detinătorul autorizației de comercializare: Mevet S.A.U.)**

Acolo unde doza totală maximă, conform recomandării din informațiile referitoare la produs, nu depășește 5 mg gentamicină bază per animal la porcine, trebuie utilizată exprimarea de mai jos:

### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

#### **4.11 Perioadă (perioade) de așteptare**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

Purcei:

Carne și organe: 44 de zile.

### **Etichetare:**

<b>8. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE</b>
---------------------------------

Purcei:

Carne și organe: 44 de zile.

### **Prospect:**

#### **10. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

Purcei:

Carne și organe: 44 de zile.

## **D. Pentru Gentaveto-5 (50 mg/ml), listat în anexa I (Detinătorul autorizației de comercializare: V.M.D. n.v.)**

Acolo unde doza totală maximă, conform recomandării din informațiile referitoare la produs, nu depășește 50 mg gentamicină bază per kg corp la porcine, trebuie utilizată exprimarea de mai jos:

### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

#### **4.9 Cantități de administrat și calea de administrare**

Injecțiile repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 1 ml per zonă de injectare.

#### **4.11 Perioadă (perioade) de așteptare**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

Porcine:

Carne și organe: 146 de zile.

### **Etichetare:**

<b>7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE</b>
---------------------------------------

Injecțiile repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

<b>8. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE</b>
---------------------------------

Porcine:

Carne și organe: 146 de zile.

### **Prospect:**

#### **8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

Injecțiile repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 1 ml per zonă de injectare.

#### **10. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

Porcine:

Carne și organe: 146 de zile.

## **E. Pentru Gentamicin Bremer Pharma, listat în anexa I (Deținătorul autorizației de comercializare: Bremer Pharma GmbH)**

Acolo unde doza totală maximă, conform recomandării din informațiile referitoare la produs, nu depășește 80 mg gentamicină bază per kg corp la bovine, trebuie utilizată exprimarea de mai jos:

### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

#### **4.9 Cantități de administrat și calea de administrare**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor.

Injectările repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

#### **4.11 Perioadă (perioade) de așteptare**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

Bovine:

Administrare intramusculară sau intravenoasă: Carne și organe: 228 de zile.

### **Etichetare:**

#### **7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor.

#### **8. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE**

Bovine:

i.m., i.v.: Carne și organe: 228 de zile.

### **Prospect:**

#### **8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor.

Injectările repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

#### **10. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

Bovine:

Administrare intramusculară sau intravenoasă: Carne și organe: 228 de zile.

## **F. Pentru toate celelalte medicamente listate în anexa I în cazul cărora dozele totale recomandate nu depășesc 24 mg gentamicină bază per kg corp la bovine și 50 mg gentamicină bază per kg corp la porcine**

Acolo unde bovinele și/sau porcinele au fost deja aprobate ca specii țintă și, în condițiile în care doza totală maximă de gentamicină, conform recomandării din informațiile referitoare la produs, nu depășește 24 mg gentamicină bază per kg corp la bovine și 50 mg gentamicină bază per kg corp la porcine, trebuie utilizată exprimarea de mai jos, cu referire la specia relevantă:

### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

#### **4.9 Cantități de administrat și calea de administrare**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor și porcinelor.

În cazul medicamentelor cu o concentrație de până la 50 mg gentamicină per ml: În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 1 ml per zonă de injectare.

În cazul medicamentelor cu o concentrație de peste 50 mg gentamicină per ml: În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 50 mg gentamicină per zonă de injectare.

Injecțiile repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

#### **4.11 Perioadă (perioade) de așteptare**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

##### Bovine:

Administrare intramusculară sau intravenoasă: Carne și organe: 192 de zile.

##### Porcine:

Carne și organe: 146 de zile.

### **Etichetare:**

<b>7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE</b>
---------------------------------------

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor și porcinelor.

<b>8. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE</b>
---------------------------------

##### Bovine:

i.m., i.v.: Carne și organe: 192 de zile.

##### Porcine:

Carne și organe: 146 de zile.

## **Prospect:**

### **8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor și porcinelor.

În cazul medicamentelor cu o concentrație de până la 50 mg gentamicină per ml: În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 1 ml per zonă de injectare.

În cazul medicamentelor cu o concentrație de peste 50 mg gentamicină per ml: În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 50 mg gentamicină per zonă de injectare.

Injectările repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

### **10. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

#### Bovine:

Administrare intramusculară sau intravenoasă: Carne și organe: 192 de zile.

#### Porcine:

Carne și organe: 146 de zile.

**G. Pentru medicamentele listate în anexa I în cazul cărora doza totală recomandată se situează între 24 mg gentamicină bază per kg corp și 50 mg gentamicină bază per kg corp la bovine**

## **Rezumatul caracteristicilor produsului**

### **4.9 Cantități de administrat și calea de administrare**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor.

Injecțiile repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

### **4.11 Perioadă (perioade) de așteptare**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

Bovine:

Administrare intramusculară sau intravenoasă: Carne și organe: 214 de zile.

## **Etichetare:**

<b>7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE</b>
---------------------------------------

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor.

<b>8. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE</b>
---------------------------------

Bovine:

i.m., i.v.: Carne și organe: 214 de zile.

## **Prospect:**

### **8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor.

Injecțiile repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

### **10. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

Bovine:

Administrare intramusculară sau intravenoasă: Carne și organe: 214 de zile.

## **H. Pentru medicamentele listate în anexa I în cazul cărora vacile în lactație au fost deja aprobate ca specie țintă**

### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

#### **4.9 Cantități de administrat și calea de administrare**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor.

Injecțiile repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

#### **4.11 Perioadă (perioade) de așteptare**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

Bovine:

Administrare intramusculară sau intravenoasă:

Carne și organe: *conform recomandărilor din cadrul secțiunilor relevante ale anexei III de mai sus.*

Lapte: 7 de zile.

### **Etichetare:**

#### **7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor.

#### **8. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE**

Bovine:

i.m., i.v.:

Carne și organe: *conform recomandărilor din cadrul secțiunilor relevante ale anexei III de mai sus.*

Lapte: 7 de zile.

### **Prospect:**

#### **8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

Unde este cazul, ștergeți orice trimiteri la utilizarea subcutanată în cazul bovinelor.

Injecțiile repetate trebuie efectuate în zone de injectare diferite.

#### **10. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE**

Din cauza acumulării gentamicinei în ficat, rinichi și zona de injectare, repetarea oricărui plan de tratament trebuie evitată pe durata perioadei de așteptare.

Bovine:

Administrare intramusculară sau intravenoasă:

Carne și organe: *conform recomandărilor din cadrul secțiunilor relevante ale anexei III de mai sus.*

Lapte: 7 de zile.