

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sily veterinárneho lieku,
druhy zvierat, cesty podania, žiadatelia/držiteľia rozhodnutia
o registrácii v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rakúsko	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, teľatá, ošípané, kone, žriebätá, psy, mačky	subkutánne, intramuskulárne, pomaly intravenózne
Belgicko	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone, psy, mačky	subkutánne, intramuskulárne, pomaly intravenózne
Belgicko	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne
Belgicko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok (teľatá)	intramuskulárne
Bulharsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжектионен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne, intravenózne

Bulharsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicín	40 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne, intravenózne
Bulharsko	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, teľatá, ošípané	intramuskulárne
Bulharsko	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор / GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamicín	40 mg/ml	injekčný roztok	teľatá, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne
Chorvátsko	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicín	80 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, kone, ktoré nie sú určené na produkciiu potravín, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne (hovädzí dobytok, ošípané), intravenózne (kone), subkutánne (psy, mačky)
Chorvátsko	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicín	80 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne

Cyprus	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.	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok a prasiatka do veku jedného mesiaca	intramuskulárne, subkutánne, pomaly intravenózne
Cyprus	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamicín	85.0 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne, pomaly intravenózne
Česká republika	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	teľatá, žriebätá a prasiatka do veku jedného mesiaca	intramuskulárne, subkutánne, pomaly intravenózne
Česká republika	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicín	81 mg/ml	injekčný roztok	teľatá, ošípané, psy	intramuskulárne, intravenózne
Estónsko	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone	intramuskulárne

Estónsko	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne
Estónsko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	teľatá, psy	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne
Estónsko	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	teľatá, psy	intramuskulárne, intravenózne
Francúzsko	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicín	40000 UI/ml	injekčný roztok	teľatá, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne
Francúzsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicín	40000 UI/ml	injekčný roztok	Teľatá	intramuskulárne, intravenózne
Francúzsko	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicín	40000 UI/ml	injekčný roztok	teľatá, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne

Francúzsko	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicín	50000 UI/ml	injekčný roztok	teľatá, prasiatka	intramuskulárne
Nemecko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne
Nemecko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne
Nemecko	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne

Nemecko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne
Nemecko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne
Nemecko	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicín	85 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne
Nemecko	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne

Nemecko	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, psy, mačky, hydina	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne
Grécko	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	teľatá, psy, mačky	intramuskulárne
Grécko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	teľatá, ošípané, psy	intramuskulárne
Maďarsko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, psy	hovädzí dobytok, ošípané: intramuskulárne psy: intramuskulárne alebo subkutánne
Írsko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok	intramuskulárne
Taliansko	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	teľatá, prasiatka (v prvom mesiaci života)	intramuskulárne, subkutánne, pomaly intravenózne

Taliansko	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	teľatá, prasiatka (v prvom mesiaci života)	intramuskulárne, subkutánne, pomaly intravenózne
Taliansko	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	teľatá, prasiatka, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, endoperitoneálne
Lotyšsko	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne
Lotyšsko	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicín	85 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne
Lotyšsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, kone, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne
Lotyšsko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone, psy	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne

Lotyšsko	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimethoprim gentamicín sulfát sulfadi- methoxinum	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone, psy, mačky	intramuskulárne
Lotyšsko	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne, pomaly intravenózne
Lotyšsko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, psy	intramuskulárne, subkutánne, pomaly intravenózne
Lotyšsko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, kone, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne, pomaly intravenózne
Litva	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, kone, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne
Litva	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, teľatá, ošípané, prasiatka, kone, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne

Litva	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicín	85 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, teľatá, ošípané, prasiatka, odstavčatá, kone, žriebätá, psy, mačky	intramuskulárne, intravenózne, subkutánne
Litva	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, teľatá, ošípané	intramuskulárne
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	teľatá do 13 týždňov veku	intramuskulárne
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimethoprim gentamicín sulfa- dimethoxin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicín	40 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, teľatá, ošípané, prasiatka	intramuskulárne, pomaly intravenózne

Portugalsko	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamicín	40 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, kone, psy, mačky	intramuskulárne, pomaly intravenózne
Portugalsko	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne (len psy)
Portugalsko	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	gentamicín	40 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok (teľatá), ošípané (prasiatka), hydina (kurence, morky), psy, mačky	intramuskulárne, pomaly intravenózne
Rumunsko	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	teľatá, prasiatka, psy, mačky	intramuskulárne
Rumunsko	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané	intravenózne, intramuskulárne, subkutánne

Rumunsko	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne, pomaly intravenózne, subkutánne
Slovenská republika	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	teľatá a prasiatka v prvom mesiaci života, kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu	intramuskulárne, subkutánne, pomaly intravenózne
Slovinsko	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	gentamicín	80 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne
Španielsko	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicín	40 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok (teľatá do hmotnosti 250 kg), kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín	intramuskulárne, pomaly intravenózne

Španielsko	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamicín	40 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok (teľatá do hmotnosti 250 kg), kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, psy, mačky	intramuskulárne, pomaly intravenózne
Španielsko	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicín	40 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok (teľatá do hmotnosti 250 kg), kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, psy, mačky	intramuskulárne, pomaly intravenózne
Španielsko	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicín	40 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok (teľatá do hmotnosti 250 kg), kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, psy, mačky	intramuskulárne, pomaly intravenózne

Španielsko	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicín	80 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok (teľatá do hmotnosti 250 kg), kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, psy, mačky	intramuskulárne, pomaly intravenózne
Španielsko	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicín	40 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok (teľatá do hmotnosti 250 kg), kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, psy, mačky	intramuskulárne, pomaly intravenózne
Španielsko	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamicín	60 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok (teľatá do hmotnosti 250 kg), kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, psy	intramuskulárne, pomaly intravenózne

Španielsko	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicín	40 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok (teľatá do hmotnosti 250 kg), ošípané (dojčené prasiatka), kone, ktoré nie sú určené na ľudskú spotrebu, psy, mačky	intramuskulárne, pomaly intravenózne
Španielsko	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	teľatá (do 13 týždňov veku)	intramuskulárne
Španielsko	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	teľatá (do 13 týždňov veku)	intramuskulárne
Španielsko	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamicín	5 mg/ml	injekčný roztok	prasiatka, psy, mačky	intramuskulárne
Španielsko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicín	50 mg/ml	injekčný roztok	hovädzí dobytok (teľatá s hmotnosťou do 250 kg)	intramuskulárne, pomaly intravenózne

Holandsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicín	100 mg/ml	injekčný roztok	teľatá do 13 týždňov veku	intramuskulárne
-----------	--	----------------	------------	-----------	-----------------	------------------------------	-----------------

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia veterinárnych liekov obsahujúcich gentamicín vo forme injekčných roztokov na podávanie hovädziemu dobytku a ošípaným (pozri prílohu I)

1. Úvod

Gentamicín je aminoglykozidové antibiotikum indikované na liečbu rôznych bakteriálnych infekcií. Za normálnych okolností sa používa ako sulfátová soľ. Vo veterinárnej medicíne sa gentamicín používa hlavne ako injekčný roztok pre hovädzí dobytok, ošípané, kone, mačky a psy.

Na základe žiadosti o povolenie na uvedenie na trh predloženej Belgickému federálnemu úradu pre lieky a zdravotnícke výrobky podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES v znení zmien, t. j. žiadosti pre generický liek, sa ukázalo, že neboli vytvorené žiadne údaje špecifické pre daný liek týkajúce sa rezíduí ako podklad pre ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti hovädzieho dobytku a ošípaných pre referenčný liek Genta 100 mg/ml povolený v Nemecku. Belgicko nedokázalo na základe údajov dostupných v správe EPMAR (Európska verejná správa o posúdení maximálnych limitov rezíduí) Výboru pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) pre gentamicín (EMA/MRL/803/01)¹ potvrdiť, že ochranné lehoty 95 dní pre hovädzí dobytok a 60 dní pre ošípané sú bezpečné. Údaje dostupné v Belgicku pre porovnateľné lieky okrem toho nepochybne ukazujú, že hladiny rezíduí môžu byť vyššie ako maximálne limity rezíduí (MRL) v navrhovaných ochranných lehotách. Belgicko bolo preto toho názoru, že ochranné lehoty stanovené pre referenčný liek Genta 100 mg/ml (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: CP-Pharma), a teda aj pre jeho generický liek Emdogent 100 (žiadateľ: Emdoka), nezabezpečujú bezpečnosť spotrebiteľov.

Belgicko súčasne zaznamenalo, že pre veterinárne lieky obsahujúce gentamicín vo forme injekčných roztokov sú v rámci Európskej únie stanovené rôzne schválené ochranné lehoty pre hovädzí dobytok a ošípané, napríklad pre mäso a vnútornosti hovädzieho dobytku od 28 dní do 210 dní, pre kravské mlieko od 2 do 7 dní, pričom na niektorých liekoch je uvedené, aby sa nepoužívali pre kravy, ktorých mlieko je určené na ľudskú spotrebu, a pre mäso a vnútornosti ošípaných od 28 dní do 150 dní.

Belgicko preto začalo 8. januára 2016 postup podľa článku 35 smernice 2001/82/ES pre veterinárne lieky obsahujúce gentamicín vo forme injekčných roztokov na podávanie hovädziemu dobytku a ošípaným. Výboru pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) bola predložená žiadosť o posúdenie všetkých dostupných údajov o odbúravaní rezíduí a vydanie odporúčaní pre ochranné lehoty pre hovädzí dobytok (mäso a mlieko) a ošípané.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Odbúravanie rezíduí v mäse a vnútornostiach hovädzieho dobytku

Vo všetkých štúdiách o odbúravaní rezíduí sa použil gentamicín vo forme injekčného vodného roztoku a podával sa intramuskulárne.

Bola predložená štúdia vyhovujúca správnej laboratórnej praxi (SLP) týkajúca sa lieku Aagent 50 mg/ml injekčný roztok (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Fatro) vykonaná na teľatách. Štruktúra štúdie je v súlade so súčasnými normami. Štúdia zahŕňala teľatá vo veku menej ako 1 mesiac. Skupinám 5 zvierat sa podávala dávka 4 mg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne počas 3 dní a porážka sa vykonala v 30., 40., 50., 60., 70., 80. a 90. dni po podaní poslednej dávky.

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

Vykonala sa analýza obličiek, pečene, tuku, svaloviny a miesta vpichu (jadro a okolie) pomocou validovanej metódy HPLC/MS-MS. Na základe analýzy výsledkov pre každé tkanivo bola stanovená maximálna ochranná lehota v trvaní 103 dní, ktorá sa týka odbúravania rezíduí v pečeni a získala sa pomocou štatistickej metódy podľa usmernenia CVMP k postupu pri harmonizácii ochranných lehôt (EMA/CVMP/036/95)².

Liek Aagent 50 mg/ml injekčný roztok bol skúšaný aj v štúdiách o odbúravaní rezíduí zameraných na dospelý hovädzí dobytok Táto štúdia je vyhovujúca SLP a držiteľ povolenia na uvedenie na trh (Fatro) ju považuje za predbežnú štúdiu. Neodobrali sa žiadne kontrolné vzorky z okolia miesta vpichu. Namerané rezíduum (gentamicín) nebolo stanovené markerové rezíduum a dolný limit kvantifikácie (LLOQ) metódy HPLC-MS/MS bol rovnaký ako MRL pre svalovinu a tuk. Neboli predložené žiadne údaje týkajúce sa stability. Štúdia zahŕňala skupiny 4 zvierat, ktorým sa podávala dávka 4 mg/kg telesnej hmotnosti na deň počas 5 dní, pričom porážka sa vykonala v 21., 35., 49. a 70. dni po podaní poslednej dávky. Analyzovali sa obličky, pečeň, tuk, svalovina a miesto vpichu. V 70. dni, v poslednom dni odberu vzoriek, bola koncentrácia gentamicínu stále vyššia ako MRL vo všetkých vzorkách z pečene a obličiek, pričom niektoré hodnoty boli viac ako 2-násobok aktuálneho MRL v obličkách a viac ako 3-násobok v pečeni. Na základe týchto údajov nie je možné stanoviť žiadnu spoľahlivú ochrannú lehodu.

Bola predložená štúdia SLP pre liek Gentamicina 4% solucion inyectabile (ktorá sa vzťahuje na lieky Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetesan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml a Purmicina 40 mg/ml (držitelia povolenia na uvedenie na trh: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven a Cenavisa)). Štúdia zodpovedá súčasným normám, aj keď sa neanalyzovali tuk a svalovina (okrem miesta vpichu). Z hľadiska celkových údajov, ktoré sú dostupné o odbúravaní rezíduí gentamicínu, je známe, že tuk a svalovina (okrem svalstva v mieste vpichu) nie sú limitujúce tkanivá. Do štúdie boli začlenené ruminujúce teľatá vo veku 6 až 7 mesiacov. Skupinám 4 zvierat sa podávala dávka 4 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 3 dní a porážka sa vykonala v 80., 100., 130. a 170. dni po podaní poslednej dávky. Vykonala sa analýza obličiek, pečene a miesta vpichu (jadro a okolie) pomocou validovanej metódy HPLC/MS-MS. Na základe analýzy výsledkov pre každé tkanivo sa stanovila maximálna ochranná lehota v trvaní 192 dní, ktorá sa týka odbúravania rezíduí v pečeni a vypočítala sa pomocou štatistickej metódy.

Ďalšia štúdia vykonaná na teľatách bola predložená vo vzťahu k lieku Vetrigen (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Ceva Sante Animale), ale nebola vyhovujúca SLP. Štúdia sa týka neruminujúcich zvierat s hmotnosťou približne 50 až 60 kg. Skupinám, ktoré tvorili len 3 zvieratá, sa podávala dávka 4 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 4,5 dňa (9 injekcií) a porážka sa vykonala v 15. a 60. dni po podaní poslednej dávky. Obličky, pečeň, tuk, svalovina a miesto vpichu, bez odobratia kontrolnej vzorky z okolia, sa analyzovali pomocou mikrobiologickej metódy, pre ktorú nie sú k dispozícii primerané údaje o validácii. V poslednom bode porážky, t. j. v 60. dni, bola hladina rezíduí nižšia ako MRL v pečeni a obličkách, ale nie je možné vyvodiť spoľahlivé závery týkajúce sa tuku, svaloviny a najmä miesta vpichu, pretože príslušný limit senzitivity bol dvakrát vyšší ako MRL. Celkovo nie je možné stanoviť ochrannú lehodu na základe tejto štúdie.

Bola predložená štúdia SLP skúmajúca liek Genta-ject 10% (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Dopharma). Štúdia zodpovedá súčasným normám, aj keď analytická metóda bola mikrobiologická a neodobrala sa žiadna kontrolná vzorka z okolia miesta vpichu (na druhej strane sa analyzovali dve miesta vpichu z každého zvieraťa, jedno na každej strane). Mikrobiologická analýza bola primerane validovaná. Do štúdie boli zaradené neruminujúce teľatá vo veku približne 3 mesiace, pre ktoré je uvedené, že boli počas štúdie kŕmené pevným krmivom. Skupinám 4 zvierat sa podávala dávka 2 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 3 dní a porážka sa vykonala v 76., 90., 104.

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

a 126. dni po podaní poslednej dávky. Analyzovali sa obličky, pečeň, svalovina, tuk a miesto vpichu. Nebolo možné použiť štatistickú metódu, pretože nebol k dispozícii dostatočný počet údajov pre všetky použiteľné tkanivá. Ochranná lehota v trvaní 139 dní sa vypočítala pomocou alternatívnej metódy použitej pri údajoch z obličiek spolu s 10 % bezpečnostným koeficientom.

Lieky Forticine Solution 1% a 4% (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Vetoquinol) boli skúmané v rámci jednej hlavnej štúdie zameranej na obličky, pečeň a svalovinu, pri ktorej sa použil 1 % roztok, a jednej potvrdzujúcej štúdie, pri ktorej sa použil 4 % roztok, pričom bola preukázaná biologická ekvivalentnosť s 1 % silou lieku a bolo analyzované len miesto vpichu. Do oboch štúdií boli zaradené teľatá vo veku maximálne 1,5 mesiaca, pravdepodobne neruminujúce. Tieto štúdie buď neboli vyhovujúce SLP, alebo je ich stav neznámy.

V rámci hlavnej štúdie sa podala jedna dávka 4 mg/kg telesnej hmotnosti, po ktorej nasledovali tri injekcie s dávkou 2 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín. V rámci analytickej metódy sa využila chromatografia so systémom kvapalina – kvapalina s fluorometrickou detekciou, ale neboli k dispozícii údaje preukazujúce validitu tejto metódy; monitorovali sa len 3 zo 4 odporúčaných komponentov markerových rezíduí gentamicínu. Štúdia zahŕňala len dve zvieratá v každom bode porážky (14 hodín, 7 dní, 14 dní, 28 dní). Vzhľadom na to, že LLOQ je nejasný a pravdepodobne vyšší ako príslušné MRL, nebolo možné vyvodiť žiadny záver týkajúci sa rezíduí v svalovine a pečeni. V poslednom časovom bode, t. j. 28 dní po podaní poslednej dávky, boli všetky koncentrácie rezíduí v obličkách nižšie ako súčasná hodnota MRL, aj keď boli naďalej relatívne blízke hodnote MRL (680 a 700 µg/kg). Celkovo nie je možné stanoviť ochrannú lehotu na základe tejto štúdie.

V potvrdzujúcej štúdii zameranej na miesto vpichu nebola odobratá žiadna kontrolná vzorka z okolia miesta vpichu, ale použili sa 3 miesta vpichu z každého zvieraťa zo 6 zvierat. Podávala sa dávka 3 mg/kg telesnej hmotnosti každých 8 hodín počas 3 dní. Analytická metóda bola bakteriologická analýza, pre ktorú neboli k dispozícii primerané údaje o validácii, s LLOQ 100 µg/kg, t. j. dvojnásobnou hodnotou ako súčasný platný MRL (50 µg/kg pre svalovinu). Z tohto dôvodu nie je možné použiť štúdiu na preukázanie bezpečnej ochrannej lehoty napriek skutočnosti, že sa nezistili žiadne rezíduá prekračujúce limit senzitivity 100 µg/kg.

Ďalšia štúdia SLP týkajúca sa hovädzieho dobytku aj ošípaných sa vykonala pre Gentamicin 40 mg/ml injekčný roztok (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Vetprom), pričom sa ako analytická metóda využila enzýmová imunoanalýza. Štúdia nie je predložená ako kompletná správa, ale ako súhrn. Nie sú k dispozícii úplné údaje o validácii. Odbúravanie rezíduí sa sledovalo len v obličkách a pečeni; predovšetkým sa neanalyzovalo miesto vpichu. Do štúdie boli začlenené len dve zvieratá v každom bode porážky. Štúdia sa vykonala na ruminujúcom hovädzom dobytku (350 – 380 kg). Podávala sa dávka 4 mg/kg telesnej hmotnosti v 12-hodinovom intervale v prvý deň a následne v 24-hodinových intervaloch až do 5. dňa (vrátane). Vykonala sa porážka skupín hovädzieho dobytku v 60., 70., 80. a 90. dni po podaní poslednej dávky. V 80. dni boli hodnoty rezíduí v obličkách aj pečeni nižšie ako MRL. Vzhľadom na nedostatky v štúdii však nie je možné odvodiť na základe tejto štúdie spoľahlivú ochrannú lehotu.

V správe o hodnotení predĺženia platnosti rozhodnutia, ktoré vykonal belgický úrad NCA, bola identifikovaná štúdia, ktorá podporuje ochrannú lehotu pre Genta-kel 5% pre teľatá (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Kela). Nie sú k dispozícii úplná správa o štúdii a správa o validácii analytickej metódy. Stav štúdie z hľadiska SLP nie je známy. Štúdia zahŕňa neruminujúce teľatá vo veku 8 – 11 týždňov, ktorým sa podával gentamicín v dávke 3 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne počas 3 po sebe nasledujúcich dní. Porážka zvierat sa vykonala v 4., 11., 20. a 89. deň po podaní poslednej dávky v skupinách 4 až 5 zvierat. Pomocou metódy LC-MS/MS sa analyzovali obličky, pečeň, tuk, svalovina a miesto vpichu (bez kontrolnej vzorky z okolia) z hľadiska odbúravania rezíduí. V poslednom časovom bode, t. j. 89. dni, boli v pečeni stále zaznamenané rezíduá vyššie ako MRL (2 z 5 vzoriek).

Použitie štatistickej metódy na hodnotenie údajov z pečene sa nepovažuje za primerané, pretože nie je splnený predpoklad homoscedasticity. V prípade ostatných tkanív sa mohla použiť alternatívna metóda. Vzhľadom na hodnotu rezíduí presahujúcu MRL v pečeni v 89. dni a vzhľadom na to, že nie je k dispozícii úplná správa o štúdiu a správa o validovaní analytickej metódy, však nie je možné odvodiť zo štúdie ochrannú lehotu.

Ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti hovädzieho dobytku

Celkovo tri štúdie umožňujú odvodenie ochranných lehôt pre druhy hovädzieho dobytku v trvaní 103 dní pre Aagent 50 mg/ml (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Fatro), 192 dní pre Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml a Purmicina 40 mg/ml (držitelia povolenia na uvedenie na trh: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven a Cenavisa) a 139 dní pre Genta-ject 10% (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Dopharma).

Nie je vhodné údaje o reziduách skombinovať a vypočítať celkovú ochrannú lehotu pre všetky lieky, pretože sa v štúdiách použili rôzne režimy dávkovania.

Dospelo sa k záveru, že v prípade špecifických liekov uvedených vyššie, ktoré sa použili v zodpovedajúcich štúdiách, sa majú uplatňovať ochranné lehoty v trvaní 103, 192 a 139 dní, pokiaľ je odporúčaný režim dávkovania rovnaký ako režim použitý v príslušnej štúdiu alebo je dávkovanie nižšie alebo rovnaké z hľadiska celkovej expozície.

V prípade liekov uvedených v predchádzajúcom odseku, ktorých maximálne odporúčané dávky sú vyššie ako dávky použité v zodpovedajúcich štúdiách skúmajúcich reziduá, sa má uplatniť ochranná lehota pre najhorší prípad, t. j. 192 dní, za predpokladu, že celková dávka podľa odporúčaní v súhrne charakteristických vlastností lieku nie je vyššia ako celková dávka podaná v rámci štúdie, na základe ktorej sa stanovila táto ochranná lehota (t. j. 24 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti).

V prípade liekov, pre ktoré predložená štúdia odbúravanja rezíduí nezahŕňa odporúčaný režim dávkovania, alebo v prípade liekov, pre ktoré neboli predložené žiadne údaje, sa má uplatňovať ochranná lehota pre najhorší prípad vypočítaná priamo na základe údajov o odbúravaní rezíduí, t. j. 192 dní. Týka sa to režimu dávkovania 4 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 3 dní a injikovaného objemu 20 ml pri koncentrácii 40 mg/ml. Je možné sa domnievať, že táto ochranná lehota je dostatočná na to, aby pokryla odlišnosti v zložení liekov, ktoré môžu mať vplyv na model odbúravanja rezíduí. Každý takýto vplyv je pravdepodobne obmedzený z hľadiska dostupných zložení liekov vzhľadom na veľmi dlhé obdobie, počas ktorého prebieha odbúravanje, a vzhľadom na to, že všetky lieky, na ktoré sa vzťahuje predložený podnet, sú vodné roztoky. Ochranná lehota v trvaní 192 dní sa nemôže uplatniť v prípade liekov, pre ktoré je celková odporúčaná dávka vyššia ako dávka použitá v štúdiu rezíduí, t. j. 24 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti.

V prípade liekov, pre ktoré je celková dávka vyššia ako dávka, pre ktorú sú k dispozícii spoľahlivé údaje o reziduách (t. j. v prípade liekov podávaných s celkovými dávkami vyššími ako 24 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti pre hovädzí dobytok) súhlasil CVMP s tým, aby sa ochranné lehoty extrapolovali na základe farmakokinetických princípov. Toto nie je štandardný prístup a nie je uvedený v usmernení CVMP. V kontexte tohto postupu pri predložení podnetu na preskúmanie, kedy sú lieky už povolené a kedy sú k dispozícii obmedzené údaje o odbúravaní rezíduí, sa však tento pragmatický prístup považoval za prijateľný spôsob, ako zachovať dostupnosť liekov a súčasne zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov. Pri farmakokinetickom prístupe sa využívajú sledovaný terminálny polčas odbúravanja v tkanivách, stanovenie ochrannej lehoty na základe údajov a dávka, ktorá sa má podávať, na odvodenie ochranných lehôt na základe tohto vzorca:

$$WP_{nové} = WP_{staré} + \{ \log_2(D_{nové}/D_{staré}) \times T_{1/2}(\text{konečná fáza}) \}^{\text{zaokrúhlené nahor}}$$

kde: $WP_{nové}$ je ochranná lehota pre liek, pre ktorý sa má odvodiť ochranná lehota; $WP_{staré}$ je ochranná lehota pre liek, z ktorého sa navrhuje extrapolácia; $D_{nové}$ je dávka lieku, pre ktorý sa má odvodiť ochranná lehota; $D_{staré}$ je dávka lieku, z ktorého sa navrhuje extrapolácia; $T_{1/2}$ (konečná fáza) je terminálny polčas.

Tento výpočet sa používa za predpokladu, že kinetika odbúravania je lineárna a že po odbúraní rezíduí pod hodnotu MRL je distribúcia v tkanivách dokončená. Priemerný vypočítaný polčas je 20,41 dňa. Na základe tejto metódy sa odporúčaná extrapolovaná ochranná lehota 214 dní stanovila na základe maximálnej odporúčanej celkovej dávky pre väčšinu dotknutých liekov, t. j. 50 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti. Len v prípade jedného lieku (Gentamicin Bremer Pharma, povolený v Lotyšsku, držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Bremer Pharma) sa odporúča vyššia celková dávka 80 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti. V tomto prípade sa odporúča extrapolovaná ochranná lehota v trvaní 228 dní.

Je potrebné zdôrazniť, že použitá metóda extrapolácie predstavuje pragmatický prístup, ktorého cieľom je zachovať dostupnosť liekov a súčasne zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov. Je zrejmé, že údaje sú z hľadiska terminálneho polčasu a linearitu dávky v rámci kinetiky odbúravania do istej miery neurčité, pričom v oboch prípadoch ide o podmienky, ktoré musia byť splnené, aby sa mohla správne uplatniť extrapolácia. Cieľom je riešiť tie lieky, na ktoré sa vzťahuje tento postup, v prípade ktorých je najvyššia odporúčaná dávka vysoká a pre ktoré nie je možné stanoviť ochrannú lehotu bežným spôsobom na základe údajov o rezíduách. V prípade liekov, pre ktoré je najvyššia odporúčaná dávka nižšia ako dávka použitá v štúdiách v najhoršom prípade (24 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti), sa nepovažuje za vhodné použiť túto metódu extrapolácie, pretože do použitej najdlhšej vypočítanej ochrannéj lehoty sa zahrňa aj celkový bezpečnostný koeficient s cieľom pokryť nedostatok špecifických a zodpovedajúcich údajov.

Niektoré z predmetných liekov sa môžu použiť pre staršie zvieratá ako tie, ktoré boli začlenené do štúdií, čo by viedlo k injikovaniu vyšších objemov a prípadnému následnému pomalšiemu odbúraniu v dôsledku nižšieho pomeru povrchu a objemu bolusu v mieste vpichu. Ochranné lehoty sa preto nemôžu extrapolovať pre vyššie injikované objemy ako tie, ktoré sa použili v rámci štúdií. Zo zozbieraných údajov však podľa všetkého nie je minimálne v prípade injikovaného objemu do 20 ml pre teľatá miesto vpichu limitujúcim tkanivom, a preto je možné sa domnievať, že riziko pre spotrebiteľa vo vzťahu k vyšším injikovaným objemom by bolo nízke.

Pre ruminujúce zvieratá sa stanovila ochranná lehota v trvaní 192 dní, výbor sa však domnieva, že je možné ju uplatniť aj pre neruminujúce teľatá. Predmetné lieky sú samozrejme určené na parenterálne injekčné podávanie, a preto je vplyv fyziológie tráviaceho traktu pravdepodobne obmedzený. Okrem toho porovnanie štúdií pre Agent 50 mg/ml injekčný roztok (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Fatro) a Genta-ject 10% (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Dopharma) ukazuje, že odbúravanie rezíduí nie je v prípade veľmi mladých zvierat pomalšie, pretože ochranná lehota je pre teľatá mladšie ako jeden mesiac kŕmené náhradou mlieka a pevnými doplnkami stravy kratšia (103 dní) ako pre staršie teľatá kŕmené pevnou potravou. Túto skutočnosť v určitom rozsahu potvrdilo rýchle odbúravanie pozorované v prípade Forticine Solution 1% (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Vetoquinol) v rámci štúdie, ktorá sa tiež vykonala na mladých teľatách kŕmených náhradou mlieka. Obdobie odbúravania rezíduí je okrem toho v prípade gentamicínu dlhšie a vo väčšine prípadov bude zahrňať obdobie, v ktorom budú zvieratá minimálne čiastočne ruminujúce.

Odbúravanie rezíduí v mäse a vnútornostiach ošípaných

Vo všetkých predložených štúdiách o odbúravaní rezíduí sa použil gentamicín vo forme injekčného vodného roztoku a podával sa intramuskulárne.

Je k dispozícii štúdia týkajúca sa lieku Agent 50 mg/ml injekčný roztok (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Fatro). Táto štúdia vykonaná na prasiatkach je vyhovujúca SLP a jej štruktúra zodpovedá

súčasným normám. Prasiatka zaradené do štúdie boli mladšie ako 1 mesiac. Skupinám 5 zvierat sa podávala dávka 4 mg/kg telesnej hmotnosti raz za deň počas 3 dní a porážka sa vykonala v 30., 40., 50. a 60. dni po podaní poslednej dávky. Vykonala sa analýza obličiek, pečene, kože s tukom, svaloviny a miesta vpichu (jadro a okolie) pomocou validovanej metódy HPLC/MS-MS. Na základe analýzy výsledkov pre každé tkanivo sa stanovila maximálna ochranná lehota v trvaní 66 dní, ktorá sa týka odbúravania rezíduí v koži s tukom a v mieste vpichu a vypočítala sa pomocou alternatívnej metódy.

V štúdiách o odbúravaní zameraných na dospelé ošípané sa skúšal aj liek Aagent 50 mg/ml injekčný roztok. Táto štúdia je vyhovujúca SLP a držiteľ povolenia na uvedenie na trh (Fatro) ju považuje za predbežnú štúdiu. Neanalyzovala sa žiadna kontrolná vzorka z okolia miesta vpichu. Neanalyzovala sa žiadna kombinovaná vzorka kože s tukom, pretože sa odobrili len vzorky tuku. Namerané rezíduum (gentamicín) nebolo markerové rezíduum a dolný LLOQ metódy HPLC-MS/MS bol rovnaký ako MRL pre svalovinu a tuk. Neboli predložené žiadne údaje týkajúce sa stability. V skupinách 4 dospelých ošípaných, ktorým sa podávala dávka 4 mg/kg telesnej hmotnosti raz za deň počas 5 dní, sa vykonala porážka v 7., 21., 35. a 49. dni po podaní poslednej dávky a analyzovali sa obličky, pečeň, tuk, svalovina a miesto vpichu. V 49. dni, v poslednom dni odberu vzoriek, boli hladiny v obličkách a pečeni vo všetkých vzorkách vyššie ako MRL, pričom niektoré hodnoty boli viac ako 2-násobok MRL v obličkách a viac ako 3-násobok MRL v pečeni. V prípade miesta vpichu bola okrem toho v 49. dni jedna hodnota koncentrácie stále mierne vyššia ako MRL. Na základe týchto údajov preto nie je možné stanoviť žiadnu spoľahlivú ochrannú lehota.

K dispozícii je ďalšia štúdia vykonaná na ošípaných týkajúca sa lieku Vetrigen (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Ceva Sante Animale). Táto štúdia nie je vyhovujúca SLP. Štúdia sa týka zvierat s hmotnosťou od 23 do 27 kg. Skupinám, ktoré tvorili len 3 zvieratá, sa podávala dávka 4 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 4,5 dňa (9. injekcií) a porážka sa vykonala v 15. a 60. dni po podaní poslednej dávky. Obličky, pečeň, tuk, svalovina a miesto vpichu, bez odobratia kontrolnej vzorky z okolia, sa analyzovali pomocou mikrobiologickej metódy, pre ktorú nie sú k dispozícii primerané údaje o validácii. V poslednom bode porážky, t. j. v 60. dni, bola hladina rezíduí nižšia ako MRL v pečeni a obličkách, ale nie je možné vyvodiť spoľahlivé závery týkajúce sa tuku, svaloviny a najmä miesta vpichu, pretože príslušný limit senzitivity bol dvakrát vyšší ako MRL. Na základe tejto štúdie nie je možné stanoviť spoľahlivú ochrannú lehota.

Štúdia vykonaná pre Gentavall 5 mg/ml (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Mevet) nie je jednoznačne vyhovujúca SLP (v štúdiu boli použité prekvapujúco nízke dávky 5 mg na zviera v prípade novonarodených prasiatok (vo veku 3 – 5 dní) podané jedenkrát). Inak sa môže považovať za štúdiu, ktorá zodpovedá súčasným normám, aj keď sa neanalyzovali svalovina (iná ako v mieste vpichu) a tuk – je možné to akceptovať, pretože tieto tkanivá sa nepovažujú za limitujúce z hľadiska odbúravania rezíduí gentamicínu. Použila sa validovaná metóda HPLC-MS/MS. Vykonala sa porážka skupín 4 zvierat v 40., 45. a 50. dni po podaní poslednej dávky. Analyzovali sa obličky, pečeň a miesto vpichu. Vzhľadom na veľkosť zvierat sa neodobrila žiadna kontrolná vzorka z okolia miesta vpichu. Podľa očakávania sa vzhľadom na podanú dávku javí odbúravanie ako rýchle vo všetkých tkanivách a v prvom časovom bode, t. j. v 40. deň, boli hladiny nižšie ako MRL. Ochranná lehota odvodená z týchto údajov na základe alternatívnej metódy s 10 % bezpečnostným koeficientom, ktorá sa týka jednej dávky 5 mg/zviera, je v prípade prasiatok 44 dní.

Štúdia SLP týkajúca sa hovädzieho dobytku aj ošípaných sa vykonala s liekom Gentamicin 40 mg/ml injekčný roztok (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Vetprom), pričom sa ako analytická metóda využila enzýmová imunoanalýza. Štúdia nie je predložená ako kompletná správa, ale ako súhrn. Nie sú k dispozícii úplné údaje o validácii. Odbúravanie rezíduí sa sledovalo len v obličkách a pečeni; predovšetkým sa neanalyzovalo miesto vpichu. Do štúdie boli začlenené len dve zvieratá v každom bode porážky. Štúdia sa vykonala na ruminujúcom hovädzom dobytku (350 – 380 kg) a ošípaných

s hmotnosťou 35 – 40 kg. Podávala sa dávka 4 mg/kg telesnej hmotnosti s 12-hodinovým intervalom v prvý deň a následne v 24-hodinových intervaloch až do 5. dňa (vrátane). Vykonala sa porážka skupín ošípaných v 14., 28., 35. a 40. dni po podaní poslednej dávky. Rezíduá v obličkách aj pečeni boli v štúdiu 28. dni. Vzhľadom na nedostatky v štúdiu však nebolo možné odvodiť na základe tejto štúdie spoľahlivú ochrannú lehotu.

V správe o hodnotení predĺženia platnosti rozhodnutia, ktoré vykonal belgický úrad NCA, boli identifikované dve štúdie, z ktorých jedna podporuje ochrannú lehotu pre Genta-kel 5% (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Kela) a druhá pre Gentaveto-5 pre teľatá (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: VMD). K štúdiu pre Genta-kel 5% nie je k dispozícii žiadna úplná správa, ale k štúdiu pre Gentaveto-5 bola predložená úplná správa.

V štúdiu pre Genta-kel 5% (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Kela) pre prasiatka sa použila dávka 3 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne; dĺžku trvania liečby nebolo možné určiť. Vykonala sa porážka skupín 4 až 5 zvierat v 3., 10., 17., 27., 67. a 89. dni po podaní poslednej dávky. Vykonala sa analýza obličiek, pečene, tuku, svaloviny a miesta vpichu (bez odobratia vzorky z okolia) pomocou validovanej metódy LC-MS/MS, výsledky pre tuk však nie sú k dispozícii. Na základe štúdie nie je možné odvodiť žiadnu ochrannú lehotu, pretože vo všetkých tkanivách, pre ktoré sú k dispozícii primerané údaje, sa v poslednom časovom bode, t. j. 89 dní po podaní poslednej dávky, zistili rezíduá vyššie ako MRL.

Štúdia pre Gentaveto-5 (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: VMD) sa vykonala pre ošípané s hmotnosťou 3,75 až 8 kg s dávkou 5 mg/kg telesnej hmotnosti podávanou každých 12 hodín počas 5 dní. Vykonala sa porážka skupín 5 zvierat v 14., 42., 70. a 112. dni po podaní poslednej dávky. Vykonala sa analýza obličiek, pečene, kože s tukom a miesta vpichu pomocou validovanej metódy LC-MS/MS. Neodobrala sa žiadna kontrolná vzorka z okolia miesta vpichu, ale analyzovali sa 2 miesta na každom zvierati a tieto miesta sa považovali za umiestnené dostatočne blízko pri sebe. V poslednom časovom bode, 112. dni po podaní poslednej injekcie, boli všetky koncentrácie nižšie ako MRL. Schválená ochranná lehota v trvaní 146 dní sa odvodila pomocou alternatívnej metódy s 30 % bezpečnostným koeficientom a je možné ju považovať za bezpečnú pre spotrebiteľa.

Ochranné lehoty pre ošípané

Pre cieľové druhy ošípaných boli identifikované tri štúdie, na základe ktorých sa mohla odvodiť spoľahlivá ochranná lehota. Ide o štúdie vykonané pre lieky Gentavall 5 mg/ml (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Mevet), Aagent 50 mg/ml injekčný roztok (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Fatro) a Gentaveto-5 (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: VMD). Ochranné lehoty sú 44 dní pre Gentavall 5 mg/ml, 66 dní pre Aagent 50 mg/ml injekčný roztok a 146 dní pre Gentaveto-5. Netýkajú sa toto istého použitého dávkovania.

Je potrebné poznamenať, že ochranná lehota 44 dní pre prasiatka vychádzajúca zo štúdie pre Gentavall 5 mg/ml (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Mevet) zodpovedá veľmi konkrétnym podmienkam použitia (jedno samostatné injekčné podanie 5 mg pre novonarodené prasiatka).

Dospelo sa k záveru, že v prípade liekov uvedených vyššie, ktoré sa použili v zodpovedajúcich štúdiách, sa majú uplatňovať ochranné lehoty v trvaní 44, 66 a 146 dní, pokiaľ je odporúčaný režim dávkovania rovnaký ako režim použitý v príslušnej štúdiu alebo je dávkovanie nižšie alebo rovnaké z hľadiska celkovej expozície.

V prípade liekov uvedených v predchádzajúcom odseku, ktorých maximálne odporúčané dávky sú vyššie ako dávky použité v štúdiách skúmajúcich rezíduá, sa má uplatniť ochranná lehota pre najhorší prípad, t. j. 146 dní, za predpokladu, že celková dávka podľa odporúčaní v súhrne charakteristických vlastností lieku nie je vyššia ako celková dávka podaná v rámci štúdie, na základe ktorej sa stanovila táto ochranná lehota (t. j. 50 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti).

Ochranná lehota v trvaní 146 dní sa môže uplatniť aj v prípade iných liekov za predpokladu, že celková odporúčaná dávka nie je vyššia ako celková dávka podaná v rámci zodpovedajúcej štúdie (50 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti). Je potrebné poznamenať, že dávka použitá v príslušnej štúdii (50 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti) podľa všetkého pokrýva všetky v súčasnosti odporúčané režimy dávkovania. Je možné sa domnievať, že táto ochranná lehota v najhoršom prípade dostatočne pokrýva možné účinky vyplývajúce z rozdielov v zložení liekov. Z dostupných zložení liekov je podľa všetkého zrejmé, že ich zloženie je veľmi podobné vrátane spoločných konzervačných látok a pufrových systémov, ktoré pravdepodobne neovplyvnia mieru absorpcie a ktoré sú zastúpené vo veľmi nízkych relatívnych množstvách. Okrem toho je obdobie, počas ktorého prebieha odbúravanie, veľmi dlhé a všetky lieky dotknuté predloženým podnetom sú vodné roztoky.

V prípade ošípaných sa všetky stanovené ochranné lehoty týkajú maximálneho injikovaného objemu 1 ml pre koncentráciu 50 mg/ml a nie je možné ich priamo extrapolovať pre vyššie objemy ani pre väčšie dávky na jedno injekčné miesto. Injikovaný objem má byť preto obmedzený na maximálne 1 ml na miesto vpichu alebo 50 mg gentamicínu na miesto vpichu v prípade liekov so silou vyššou ako 50 mg gentamicínu na ml.

Údaje o odbúravaní rezíduí v kravskom mlieku

Jediné údaje o odbúravaní rezíduí v kravskom mlieku sú k dispozícii pre Aagent 50 mg/ml injekčný roztok (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Fatro), aj keď tento liek nie je schválený na použitie pre dojnice. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh považuje štúdiu za pilotnú štúdiu a zahŕňa len 8 zvierat. Namerané rezíduum (gentamicín) nezodpovedalo stanovenému markerovému rezíduu a dostupné údaje nie sú dostatočné na to, aby umožnili overiť validitu analytickej metódy HPLC-MS/MS. Podávala sa dávka 4 mg/kg telesnej hmotnosti raz za deň počas 5 dní. Koncentrácie rezíduí v mlieku sa stanovili 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 a 96 hodín po podaní poslednej dávky. Malý počet zvierat a bodov zberu údajov neumožnili použiť analýzu výsledkov pomocou štatistických metód TTSC (čas do bezpečnej koncentrácie) alebo SCLR (bezpečné koncentrácie na základe lineárnej regresie a umožnenie merania hodnôt nižších ako limit kvantifikácie) podľa usmernenia CVMP pre stanovenie ochranných lehôt pre mlieko (EMA/CVMP/473/98)³. Na základe metódy SCPM (bezpečné koncentrácie na základe údajov v časovom bode, povolenie údajov nižších ako limit kvantifikácie) sa vypočítala ochranná lehota v trvaní 72 hodín, ktorá zodpovedá prvému časovému bodu, kedy boli všetky koncentrácie nižšie ako MRL, hoci rezíduá boli 48 hodín po podaní poslednej dávky nižšie ako MRL v prípade 7 z 8 zvierat. Celkovo sa údaje z tejto štúdie nepovažovali za dostatočné na účely odvodenia ochrannej lehoty pre mlieko.

V štúdii skúmajúcej rezíduá v mlieku opísanej v správe EPMAR výboru CVMP pre gentamicín (EMA/CVMP/619817/2015)⁴ sa piatim dojniciam opakovane intramuskulárne podávali dávky 4 mg gentamicínu/kg telesnej hmotnosti/deň počas 3 dní. Vzorky mlieka sa oduobrli do 90 hodín po podaní poslednej dávky. Rezíduá gentamicínu v požívateľných tkanivách a mlieku sa stanovili pomocou mikrobiologickej analýzy s limitom kvantifikácie 50 µg/kg (1/2 MRL). V žiadnej z odobratých vzoriek mlieka sa nezistili žiadne bakteriostaticky aktívne rezíduá, čo naznačuje celkové veľmi rýchle odbúravanie.

V rámci pragmatického prístupu, ktorého cieľom bolo zachovať dostupnosť liekov pre dojnice a súčasne zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov, sa považuje za primerané uplatniť maximálnu v súčasnosti schválenú

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

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

ochrannú lehotu, t. j. 7 dní, pre všetky lieky, ktoré sú indikované pre dojnice. Táto ochranná lehota zahŕňa široký bezpečnostný koeficient zohľadňujúci dostupné údaje.

Všeobecné aspekty

Na základe informácií predložených CVMP je podľa všetkého niekoľko liekov, pre ktoré sú v informáciách o lieku nejasné pokyny k dávkovaniu. Každý príslušný vnútroštátny orgán je zodpovedný za to, aby uplatnil odporúčania uvedené v tomto stanovisku na základe odporúčanej maximálnej dávky podľa schváleného súhrnu charakteristických vlastností lieku a prijal opatrenia, ak nie je možný správny výklad odporúčaní uvedených v informáciách o lieku.

Dospelo sa k záveru, že nie je predpoklad, že by intravenózne podanie viedlo k vyšším hladinám rezíduí v porovnaní s intramuskulárnym podaním, a v dôsledku toho je možné ochranné lehoty odvodené na základe subkutánneho podania odporúčať aj pre intravenózne podanie. Subkutánne podanie sa však už nemá odporúčať pre hovädzí dobytok a ošípané, pretože kinetika odbúravania z miesta vpichu je naďalej neznáma a môže byť limitujúca.

To isté odôvodnenie, ktoré sa použilo ako základ pre ochranné lehoty pre lieky obsahujúce gentamicín ako jedinou účinnú látku sa môže použiť aj pre gentamicín v kombinácii s trimetoprimom a sulfadimetoxínom. Vzhľadom na osobitne dlhú perzistenciu gentamicínu v tkanivách, čo sa však nevzťahuje na iné látky v kombinovaných liekoch, nie je z hľadiska ochranných lehôt schválených vo všeobecnosti pre lieky obsahujúce trimetoprim a sulfonamidy skutočne žiadny dôvod očakávať akýkoľvek dlhodobý účinok na rezíduá z dôvodu interakcie.

Na záver je potrebné uviesť, že opakovaná liečba v rámci určitého časového rozpätia s vysokou pravdepodobnosťou povedie k akumulácii rezíduí gentamicínu v obličkách, pečeni a prípadne v miestach vpichu liečených zvierat, a preto má byť v informáciách o lieku zreteľne uvedené, že sa musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba počas ochrannej lehoty.

3. Posúdenie prínosu a rizika

V rámci tohto postupu pri predložení podnetu na preskúmanie sa neposudzovali kvalita, bezpečnosť cieľového zvieratá, bezpečnosť používateľa, riziko pre životné prostredie a účinnosť.

Ochranné lehoty pre hovädzí dobytok (mäso a mlieko) a ošípané sa majú zmeniť podľa odporúčaní, aby sa zaistila bezpečnosť spotrebiteľov.

Subkutánne podanie sa už nemá odporúčať pre hovädzí dobytok a ošípané, pretože kinetika odbúravania z miesta vpichu je naďalej neznáma a môže byť limitujúca.

Do informácií o lieku sa má pridať upozornenie na to, že počas ochrannej lehoty sa musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Celkový pomer prínosu a rizika pre lieky, na ktoré sa vzťahuje toto konanie, sa považoval po vykonaní odporúčaných zmien v informáciách o lieku (pozri prílohu III) za pozitívny.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľa

Kedže:

- na základe údajov o odbúravaní rezíduí v prípade hovädzieho dobytku a ošípaných dospel CVMP k záveru, že ochranné lehoty pre hovädzí dobytok (mäso a mlieko) a ošípané sa majú zmeniť tak, aby sa zaistila bezpečnosť pre spotrebiteľov;

- v prípade, že nie sú k dispozícii údaje o odbúravaní rezíduí pri subkutánnom podávaní dospel CVMP k záveru, že z informácií o lieku sa má odstrániť subkutánnu cestu podania pre hovädzí dobytok a ošípané;
- opakovaná liečba v rámci určitého časového rozpätia s vysokou pravdepodobnosťou povedie k akumulácii rezíduí gentamicínu v obličkách, pečeni a prípadne v miestach vpichu liečených zvierat, CVMP dospel k záveru, že do informácií o lieku sa má doplniť varovanie o tom, že počas ochranej lehoty sa musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba;
- výbor CVMP dospel k záveru, že celkový pomer prínosu a rizika pre lieky dotknuté týmto konaním zostávajú po doplnení informácií o lieku pozitívne;

výbor CVMP odporučil zmeny v rozhodnutiach o registrácii pre veterinárne lieky obsahujúce gentamicín vo forme injekčného roztoku na podávanie hovädziemu dobytku a ošípaným (pozri prílohu I) s cieľom zmeniť súhrny charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomné informácie pre používateľa v súlade s odporúčanými zmenami v informáciách o lieku uvedenými v prílohe III.

Príloha III

Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa

A. Pre Aagent 50 mg/ml uvedený v prílohe I (držiteľ rozhodnutia o registrácii: Fatro S.p.A.)

V prípade, že maximálna celková dávka odporúčaná v informáciách o lieku nie je vyššia ako 12 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti pre hovädzí dobytok a ošípané, sa má použiť toto znenie:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Dávkovanie a spôsob podania lieku

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre teľatá a prasiatka.

V prípade ošípaných nepodávajte viac ako 1 ml na miesto podania.

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

Ochranná(-é) lehota(-y)

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Teľatá:

Intramuskulárne alebo intravenózne použitie: mäso a vnútornosti: 103 dní.

Prasiatka:

mäso a vnútornosti: 66 dní.

Označenie obalu:

SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre teľatá a prasiatka.

OCHRANNÁ LEHOTA

Teľatá:

Intramuskulárne, intravenózne: mäso a vnútornosti: 103 dní.

Prasiatka:

mäso a vnútornosti: 66 dní.

Písomná informácia pre používateľa:

DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre teľatá a prasiatka.

V prípade prasiatok nepodávajte viac ako 1 ml na miesto podania.

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

OCHRANNÁ LEHOTA

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Teľatá:

Intramuskulárne alebo intravenózne použitie: mäso a vnútornosti: 103 dní.

Prasiatka:

mäso a vnútornosti: 66 dní.

B. Pre Genta-ject 10% uvedený v prílohe I (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Dopharma Research B.V.)

V prípade, že hovädzí dobytok a/alebo ošípané už boli schválené ako cieľové druhy, a za predpokladu, že maximálna celková dávka odporúčaná v informáciách o lieku nie je vyššia ako 12 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti pre hovädzí dobytok a 50 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti pre ošípané, sa má pre príslušné druhy použiť toto znenie:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Dávkovanie a spôsob podania lieku

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok a ošípané.

V prípade ošípaných nepodávajte viac ako 50 mg gentamicínu na miesto podania.

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

Ochranná(-é) lehota(-y)

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne alebo intravenózne použitie: mäso a vnútornosti: 139 dní.

Ošípané:

mäso a vnútornosti: 146 dní.

Označenie obalu

SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok a ošípané.

OCHRANNÁ LEHOTA

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne, intravenózne: mäso a vnútornosti: 139 dní.

Ošípané:

mäso a vnútornosti: 146 dní.

Písomná informácia pre používateľa:

DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok a ošípané.

V prípade ošípaných nepodávajte viac ako 50 mg gentamicínu na miesto podania.

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

OCHRANNÁ LEHOTA

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne alebo intravenózne použitie: mäso a vnútornosti: 139 dní.

Ošípané:

mäso a vnútornosti: 146 dní.

C. Pre Gentavall 5 mg/ml uvedený v prílohe I (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Mevet S.A.U.)

V prípade, že maximálna celková dávka odporúčaná v informáciách o lieku nie je vyššia ako 5 mg gentamicínového základu na zviera pre ošípané, sa má použiť toto znenie:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Ochranná(-é) lehota(-y)

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Prasiatka:

mäso a vnútornosti: 44 dní.

Označenie obalu:

OCHRANNÁ LEHOTA

Prasiatka:

mäso a vnútornosti: 44 dní.

Písomná informácia pre používateľa:

OCHRANNÁ LEHOTA

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Prasiatka:

mäso a vnútornosti: 44 dní.

D. Pre Gentaveto-5 (50 mg/ml) uvedený v prílohe I (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: V.M.D. n.v.)

V prípade, že maximálna celková dávka odporúčaná v informáciách o lieku nie je vyššia ako 50 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti pre ošípané, sa má použiť toto znenie:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Dávkovanie a spôsob podania lieku

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

V prípade ošípaných nepodávajte viac ako 1 ml na miesto podania.

Ochranná(-é) lehota(-y)

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Ošípané:

mäso a vnútornosti: 146 dní.

Označenie obalu

SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

OCHRANNÁ LEHOTA

Ošípané:

mäso a vnútornosti: 146 dní.

Písomná informácia pre používateľa:

DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

V prípade ošípaných nepodávajte viac ako 1 ml na miesto podania.

OCHRANNÁ LEHOTA

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Ošípané:

mäso a vnútornosti: 146 dní.

E. Pre Gentamicin Bremer Pharma uvedený v prílohe I (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Bremer Pharma GmbH)

V prípade, že maximálna celková dávka odporúčaná v informáciách o lieku je maximálne 80 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti pre hovädzí dobytok, sa má použiť toto znenie:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Dávkovanie a spôsob podania lieku

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok.

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

Ochranná(-é) lehota(-y)

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne alebo intravenózne použitie: mäso a vnútornosti: 228 dní.

Označenie obalu

SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok.

OCHRANNÁ LEHOTA

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne, intravenózne: mäso a vnútornosti: 228 dní.

Písomná informácia pre používateľa:

DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok.

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

OCHRANNÁ LEHOTA

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne alebo intravenózne použitie: mäso a vnútornosti: 228 dní.

F. Pre všetky ostatné lieky uvedené v prílohe I, pre ktoré nie sú odporúčané celkové dávky vyššie ako 24 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti pre hovädzí dobytok a 50 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti pre ošípané

V prípade, že hovädzí dobytok a/alebo ošípané už boli schválené ako cieľové druhy, a za predpokladu, že maximálna celková dávka gentamicínu odporúčaná v informáciách o lieku nie je vyššia ako 24 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti pre hovädzí dobytok a 50 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti pre ošípané, sa má pre príslušné druhy použiť toto znenie:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Dávkovanie a spôsob podania lieku

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok a ošípané.

Pre lieky so silou do 50 mg gentamicínu na ml: V prípade ošípaných nepodávajte viac ako 1 ml na miesto podania.

Pre lieky so silou vyššou ako 50 mg gentamicínu na ml: V prípade ošípaných nepodávajte viac ako 50 mg gentamicínu na miesto podania.

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

Ochranná(-é) lehota(-y)

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne alebo intravenózne použitie: mäso a vnútornosti: 192 dní.

Ošípané:

mäso a vnútornosti: 146 dní.

Označenie obalu:

SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok a ošípané.

OCHRANNÁ LEHOTA

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne, intravenózne: mäso a vnútornosti: 192 dní.

Ošípané:

mäso a vnútornosti: 146 dní.

Písomná informácia pre používateľa:

DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok a ošípané.

Pre lieky so silou do 50 mg gentamicínu na ml: V prípade ošípaných nepodávajte viac ako 1 ml na miesto podania.

Pre lieky so silou vyššou ako 50 mg gentamicínu na ml: V prípade ošípaných nepodávajte viac ako 50 mg gentamicínu na miesto podania.

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

OCHRANNÁ LEHOTA

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne alebo intravenózne použitie: mäso a vnútornosti: 192 dní.

Ošípané:

mäso a vnútornosti: 146 dní.

G. Pre lieky uvedené v prílohe I, pre ktoré je odporúčaná celková dávka od 24 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti do 50 mg gentamicínového základu na kg telesnej hmotnosti pre hovädzí dobytok

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Dávkovanie a spôsob podania lieku

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok.

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

Ochranná(-é) lehota(-y)

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne alebo intravenózne použitie: mäso a vnútornosti: 214 dní.

Označenie obalu:

SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok.

OCHRANNÁ LEHOTA

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne, intravenózne: mäso a vnútornosti: 214 dní.

Písomná informácia pre používateľa:

DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok.

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

OCHRANNÁ LEHOTA

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne alebo intravenózne použitie: mäso a vnútornosti: 214 dní.

H. Pre lieky uvedené v prílohe I, pre ktoré už boli ako cieľový druh schválené dojnice

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Dávkovanie a spôsob podania lieku

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok.

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

Ochranná(-é) lehota(-y)

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne alebo intravenózne použitie:

mäso a vnútornosti: *podľa odporúčaní v príslušných častiach prílohy III vyššie.*

Mlieko: 7 dní.

Označenie obalu:

SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok.

OCHRANNÁ LEHOTA

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne, intravenózne:

mäso a vnútornosti: *podľa odporúčaní v príslušných častiach prílohy III vyššie.*

Mlieko: 7 dní.

Písomná informácia pre používateľa:

DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Odstráňte všetky prípadné odkazy na subkutánne použitie pre hovädzí dobytok.

Opakované injekcie sa majú podať na rôznych miestach podania.

OCHRANNÁ LEHOTA

Vzhľadom na akumuláciu gentamicínu v pečeni, obličkách a mieste podania sa počas ochrannej lehoty musí vylúčiť akákoľvek opakovaná liečba.

Hovädzí dobytok:

Intramuskulárne alebo intravenózne použitie:

mäso a vnútornosti: *podľa odporúčaní v príslušných častiach prílohy III vyššie.*

Mlieko: 7 dní.