

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe in predlagateljev/imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Avstrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, teleta, prašiči, konji, žrebeta, psi, mačke	s.c., i.m., počasi i.v.
Belgija	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, psi, mačke	s.c., i.m., počasi i.v.
Belgija	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	i.m.
Belgija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo (teleta)	i.m.
Bolgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, psi, mačke	i.m., s.c., i.v.

Bolgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, psi, mačke	i.m., s.c., i.v.
Bolgarija	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, teleta, prašiči	i.m.
Bolgarija	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор / GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta, prašiči, psi, mačke	i.m., s.c.
Hrvaška	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicin	80 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, prašiči, psi, mačke	i.m. (govedo, prašiči), i.v. (konji), s.c. (psi, mačke)
Hrvaška	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicin	80 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, psi, mačke	i.m., s.c.

Ciper	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT, 50 mg/ml, solution for injection for calves and piglets up to one month old.	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta in prašički, stari do enega meseca	i.m., s.c., počasi i.v.
Ciper	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamicin	85,0 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, psi, mačke	i.m., s.c., počasi i.v.
Češka	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta, žrebeta in prašički v starosti enega meseca	i.m., s.c., počasi i.v.
Češka	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicin	81 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta, prašiči, psi	i.m., i.v.
Estonija	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji	i.m.

Estonija	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči	i.m.
Estonija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta, psi	i.m., i.v., s.c.
Estonija	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta, psi	i.m., i.v.
Francija	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicin	40000 UI/ml	raztopina za injiciranje	teleta, psi, mačke	i.m., i.v.
Francija	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicin	40000 UI/ml	raztopina za injiciranje	teleta	i.m., i.v.
Francija	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicin	40000 UI/ml	raztopina za injiciranje	teleta, psi, mačke	i.m., i.v.

Francija	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicin	50000 UI/ml	raztopina za injiciranje	teleta, prašički	i.m.
Nemčija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, ki niso namenjeni za zakol in prehrano ljudi, psi, mačke	i.m., i.v., s.c.
Nemčija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, ki niso namenjeni za zakol in prehrano ljudi, psi, mačke	i.m., i.v., s.c.
Nemčija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, ki niso namenjeni za zakol in prehrano ljudi, psi, mačke	i.m., i.v., s.c.
Nemčija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, ki niso namenjeni za zakol in prehrano ljudi, psi, mačke	i.m., i.v., s.c.
Nemčija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, ki niso namenjeni za zakol in prehrano ljudi, psi, mačke	i.m., i.v., s.c.

Nemčija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicin	85 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, ki niso namenjeni za zakol in prehrano ljudi, psi, mačke	i.m., i.v., s.c.
Nemčija	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, psi, mačke	i.m., i.v., s.c.
Nemčija	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, psi, mačke, hišne ptice	i.m., i.v., s.c.
Grčija	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta, psi, mačke	i.m.
Grčija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta, prašiči, psi	i.m.
Madžarska	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, psi	govedo, prašiči: i.m. psi: i.m. ali s.c.
Irska	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo	i.m.

Italija	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta, prašički (v 1. mesecu starosti)	i.m., s.c., počasi i.v.
Italija	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta, prašički (v 1. mesecu starosti)	i.m., s.c., počasi i.v.
Italija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta, prašički, psi, mačke	i.m., i.v., endoperitonealno
Latvija	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, psi, mačke	i.m., i.v., s.c.
Latvija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicin	85 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, psi, mačke	i.m., i.v., s.c.
Latvija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, konji, psi, mačke	i.m., i.v., s.c.

Latvija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, psi	i.m., i.v., s.c.
Latvija	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicinij ev sulfat sulfadimetok sin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, psi, mačke	i.m.
Latvija	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, psi, mačke	i.m., s.c., počasi i.v.
Latvija	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, psi	i.m., s.c., počasi i.v.
Latvija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, konji, psi, mačke	i.m., s.c., počasi i.v.
Litva	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, psi, mačke	i.m., i.v., s.c.

Litva	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, teleta, prašiči, prašički, konji, psi, mačke	i.m., i.v., s.c.
Litva	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicin	85 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, teleta, prašiči, prašički, odstavljeni, konji, žrebeta, psi, mačke	i.m., i.v., s.c.
Litva	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, teleta, prašiči	i.m.
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta do 13. tedna starosti	i.m.
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicin sulfadimetok sin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči	i.m.
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, teleta, prašiči, prašički	i.m., počasi i.v.

Portugalska	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, konji, psi, mačke	i.m., počasi i.v.
Portugalska	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, psi, mačke	i.m., s.c. (samo psi)
Portugalska	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo (teleta), prašiči (prašički), ptice (piščanci, purani), psi, mačke	i.m., počasi i.v.
Romunija	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta, prašički, psi, mačke	i.m.
Romunija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči	i.v., i.m., s.c.

Romunija	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, psi, mačke	i.m., počasi i.v., s.c.
Slovaška	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta in prašički v prvem mesecu življenja, konji, ki niso namenjeni za zakol in prehrano ljudi	i.m., s.c., počasi i.v.
Slovenija	KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto Slovenia	GENTAMICIN KRKA 80 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	gentamicin	80 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, psi, mačke	i.m.
Španija	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo (teleta do 250 kg), konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil	i.m., počasi i.v.
Španija	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo (teleta do 250 kg), konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, psi, mačke	i.m., počasi i.v.

Španija	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo (teleta do 250 kg), konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, psi, mačke	i.m., počasi i.v.
Španija	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo (teleta do 250 kg), konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, psi, mačke	i.m., počasi i.v.
Španija	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicin	80 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo (teleta do 250 kg), konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, psi, mačke	i.m., počasi i.v.
Španija	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo (teleta do 250 kg), konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, psi, mačke	i.m., počasi i.v.
Španija	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamicin	60 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo (teleta do 250 kg), konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, psi	i.m., počasi i.v.

Španija	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo (teleta do 250 kg), prašiči (sesni prašiči), konji, ki niso namenjeni za prehrano ljudi, psi, mačke	i.m., počasi i.v.
Španija	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta (do 13. tedna starosti)	i.m.
Španija	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta (do 13. tedna starosti)	i.m.
Španija	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamicin	5 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašički, psi, mačke	i.m.
Španija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo (teleta do 250 kg)	i.m., počasi i.v.
Nizozemska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta do 13. tedna starosti	i.m.

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gentamicin in so v obliki raztopine za injiciranje za dajanje govedu in prašičem (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik, indiciran za zdravljenje različnih bakterijskih okužb. Običajno se uporablja v obliki sulfatne soli. V veterinarski medicini se gentamicin večinoma uporablja v obliki raztopine za injiciranje za govedo, prašiče, konje, pse in mačke.

Po vložitvi vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom pri belgijski zvezni agenciji za zdravila in zdravstvene izdelke v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena, tj. generične vloge, se je izkazalo, da v podporo karence za goveje in prašičje meso in organe za referenčno zdravilo Genta 100 mg/ml, ki ima dovoljenje za promet v Nemčiji, ni bilo pridobljenih nobenih za zdravilo specifičnih podatkov o ostankih. Z uporabo podatkov, ki so na voljo v evropskem javnem poročilu o najvišji mejni vrednosti ostankov (EPMAR) za gentamicin Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) (EMA/MRL/803/01)¹, Belgija ni mogla potrditi, da sta karenci 95 dni za govedo in 60 dni za prašiče varni. Tudi podatki, ki so v Belgiji na voljo za primerljiva zdravila, jasno kažejo, da so vrednosti ostankov po preteku predlagane karence lahko nad najvišjo mejno vrednostjo ostanka. Zato je Belgija menila, da varnost potrošnikov s karenco, določeno za referenčno zdravilo Genta 100 mg/ml (imetnik dovoljenja za promet z zdravilo (imetnik dovoljenja za promet: CP-Pharma), in torej tudi za generično zdravilo Emdogent 100 (predlagatelj: Emdoka), ni zagotovljena.

Belgija je opazila tudi, da so v Evropski uniji odobrene različne karence za govedo in prašiče za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gentamicin in so v obliki raztopine za injiciranje. Npr. karenci za goveje meso in organe je od 28 dni do 210 dni, za kravje mleko od 2 dni do 7 dni, pri čemer je za nekatera zdravila navedeno „ne uporabljajte pri kravah, katerih mleko je namenjeno za prehrano ljudi“, za prašičje meso in organe pa od 28 dni do 150 dni.

Zato je Belgija 8. januarja 2016 sprožila postopek v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gentamicin in so v obliki raztopine za injiciranje za dajanje govedu in prašičem. Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) je bil zaprosen, naj pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov in priporoči karenci za govedo (meso in mleko) ter prašiče.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Izločanje ostankov v govejem mesu in organih

Pri vseh predloženih študijah izločanja ostankov se je gentamicin uporabljal v obliki vodne raztopine za injiciranje in se je dajal intramuskularno.

Za zdravilo Aagent 50 mg/ml raztopina za injiciranje (imetnik dovoljenja za promet: Fatro) je bila predložena študija na teletih, opravljena v skladu z dobro laboratorijsko prakso. Zasnova študije je bila v skladu s trenutnimi standardi. Študija je vključevala teleta, stara manj kot 1 mesec. Skupine po 5 živali so zdravili z odmerkom 4 mg/kg telesne mase enkrat na dan v obdobju 3 dni, nato pa so jih zaklali 30., 40., 50., 60., 70., 80. oziroma 90. dan po zadnjem odmerku. Z validirano metodo HPLC/MS-MS so analizirali ledvice, jetra, maščobo, mišice in mesto injiciranja (sredino in okolico). Analiza rezultatov za vsako tkivo je pokazala največjo karenci 103 dni glede na izločanje ostankov v

jetrih, ki je bila pridobljena z uporabo statistične metode v skladu z navodili odbora CVMP za pristop k usklajevanju karenc (EMA/CVMP/036/95)².

Zdravilo Aagent 50 mg/ml raztopina za injiciranje so preskušali tudi v študijah izločanja pri odraslem govedu. Študija je bila opravljena v skladu z dobro laboratorijsko prakso, imetnik dovoljenja za promet (Fatro) pa jo šteje za preliminarno študijo. Iz okolice mesta injiciranja niso odvzeli kontrolnega vzorca. Izmerjeni ostanek (gentamicin) ni bil uveljavljeni označevalni ostanek in spodnja meja določljivosti (LLOQ) metode HPLC-MS/MS je bila enaka najvišji mejni vrednosti ostanka za mišice in maščobo. Podatki o stabilnosti niso bili predstavljeni. Študija je vključevala skupine po 4 živali, ki so prejemale odmerek 4 mg/kg telesne mase enkrat na dan v obdobju 5 dni in so jih zaklali 21., 35., 49. oziroma 70. dan po zadnjem odmerku. Analizirali so ledvice, jetra, maščobo, mišice in mesto injiciranja. 70. dan, pri zadnji točki vzorčenja, je koncentracija gentamicina v vseh vzorcih jeter in ledvic še vedno presegala najvišjo mejno vrednost ostanka, pri čemer so bile nekatere vrednosti v ledvicah več kot dvakrat višje od trenutne najvišje mejne vrednosti ostanka, v jetrih pa več kot trikrat višje. Iz teh podatkov ni mogoče določiti zanesljive karence.

Predložena je bila študija, opravljena v skladu z dobro laboratorijsko prakso, z zdravilom Gentamicina 4% solucion inyectabile (ki velja za zdravila Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veterans gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml in Purmicina 40 mg/ml (imetniki dovoljenj za promet: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven in Cenavisa)). Študija ustreza trenutnim standardom, čeprav niso analizirali maščobe in mišic (razen na mestu injiciranja). Glede na celokupne podatke, na voljo za izločanje ostankov gentamicina, je znano, da maščoba in mišice (razen mišic na mestu injiciranja) niso omejujoča tkiva. Vključene živali so bila 6–7 mesecev stara prežvekovalna teleta. Skupine po 4 živali so zdravili z odmerkom 4 mg/kg telesne mase na 12 ur v obdobju 3 dni, nato pa so jih zaklali 80., 100., 130. oziroma 170. dan po zadnjem odmerku. Z validirano metodo HPLC/MS-MS so analizirali ledvice, jetra in mesto injiciranja (sredino in okolico). Analiza rezultatov za vsako tkivo je pokazala največjo karenc 192 dni glede na izločanje ostankov v jetrih, izračunano s statistično metodo.

V povezavi z zdravilom Vetrigen (imetnik dovoljenja za promet: Ceva Sante Animale) je bila predložena še ena študija na teletih, vendar ni bila opravljena v skladu z dobro laboratorijsko prakso. Ta študija zadeva živali pred začetkom prežvekovanja s telesno maso približno 50–60 kg. Skupine po samo 3 živali so zdravili z odmerkom 4 mg/kg telesne mase na 12 ur v obdobju 4,5 dneva (9 injekcij), nato pa so jih zaklali 15. oziroma 60. dan po zadnjem odmerku. Z mikrobiološko metodo, za katero niso na voljo ustrezni podatki o validaciji, so analizirali ledvice, jetra, maščobo, mišice in mesto injiciranja brez kontrolnega vzorca iz okolice. Na zadnji točki zakola, tj. 60. dan, so bile vrednosti ostankov v jetrih in ledvicah pod najvišjo mejno vrednostjo ostanka, vendar za maščobo, mišice in zlasti mesto injiciranja ni mogoče oblikovati trdnih sklepov, saj je bila povezana meja občutljivosti dvakrat višja od najvišje mejne vrednosti ostanka. V celoti iz te študije ni mogoče izpeljati karence.

Predložena je bila študija, opravljena v skladu z dobro laboratorijsko prakso, z zdravilom Genta-ject 10% (imetnik dovoljenja za promet: Dopharma). Študija izpolnjuje trenutne standarde, čeprav je bila analizna metoda mikrobiološka in vzorec s kontrolnega mesta v okolici mesta injiciranja ni bil odvzet (po drugi strani pa so analizirali po dve mesti injiciranja na posamezno žival, po eno na vsaki strani). Mikrobiološki test je bil ustrezno validiran. Vključene živali so bila teleta pred začetkom prežvekovanja, stara približno 3 mesece, ki so po navedbah med študijo prejemala trdno krmo. Skupine po 4 živali so zdravili z odmerkom 2 mg/kg telesne mase na 12 ur v obdobju 3 dni, nato pa so jih zaklali 76., 90., 104. oziroma 126. dan po zadnjem odmerku. Analizirali so ledvice, jetra, mišice, maščobo in mesto injiciranja. Statistične metode niso mogli uporabiti, ker je bilo za vsa užitna tkiva na voljo premalo podatkovnih točk. Z alternativno metodo, uporabljeno na podatkih za ledvice, in z 10-odstotno varnostno mejo so določili karenc 139 dni.

Zdravili Forticine Solution 1 % in 4 % (imetnik dovoljenja za promet: Vetoquinol) so proučevali v glavni študiji, ki se je osredotočala na ledvice, jetra in mišice, z uporabo 1-odstotne raztopine. Po dokazani biološki enakovrednosti v plazmi pri 1-odstotni jakosti so opravili tudi potrditveno študijo s 4-odstotno raztopino, pri čemer so analizirali le mesto injiciranja. V obe študiji so bila vključena teleta, stara največ 1,5 meseca, domnevno pred začetkom prežvekovanja. Študiji bodisi nista bili opravljeni v skladu z dobro laboratorijsko prakso ali pa je njun status neznan.

V glavni študiji so živalim prvič dali odmerek 4 mg/kg telesne mase, nato pa so na 12 ur sledile tri injekcije z 2 mg/kg telesne mase. Analizna metoda je bila porazdelitvena kromatografija s fluorometričnim zaznavanjem, vendar podatki za dokaz veljavnosti metode niso bili na voljo; spremljali so le 3 od 4 priporočenih komponent označevalca ostankov gentamicina. V določeni časovni točki so zaklali le po dve živali hkrati (14 ur, 7 dni, 14 dni, 28 dni). Sklepa o ostankih v mišicah in jetrih ni mogoče oblikovati zaradi spodnje meje določljivosti, ki ni jasna in je morda višja od ustreznih najvišjih mejnih vrednosti ostanka. V ledvicah so bile v zadnji časovni točki, tj. 28 dni po zadnjem odmerku, vse koncentracije ostankov pod trenutno najvišjo mejno vrednostjo ostanka, vendar so ostajale sorazmerno blizu najvišji mejni vrednosti (680 oziroma 700 µg/kg). V celoti iz te študije ni mogoče izpeljati karence.

V potrditveni študiji mesta injiciranja niso odvzeli kontrolnega vzorca iz okolice, vendar so uporabili po 3 mesta injiciranja na posamezno žival, in sicer pri 6 živalih. Prejeti odmerek je bil 3 mg/kg telesne mase na 8 ur v obdobju 3 dni. Analizna metoda je bil bakteriološki test, za katerega ni bilo na voljo ustreznih podatkov o validaciji, spodnja meja določljivosti pa je bila 100 µg/kg, tj. dvakrat višja od trenutno veljavne najvišje mejne vrednosti ostanka (50 µg/kg za mišice). Zato te študije ni mogoče uporabiti za dokaz varne karence, kljub dejstvu, da niso zaznali ostankov nad mejo občutljivosti 100 µg/kg.

Naslednja študija, ki je bila opravljena v skladu z dobro laboratorijsko prakso in je vključevala govedo in prašiče, z zdravilom Gentamicin 40 mg/ml raztopina za injiciranje (imetnik dovoljenja za promet: Vetprom) je kot analizno metodo uporabljala encimski imunski test. Študija ni predložena v obliki celotnega poročila, pač pa kot povzetek. Popolni podatki o validaciji niso na voljo. Izločanje ostankov so spremljali le v ledvicah in jetrih, pomembno pa je vedeti, da mesta injiciranja niso analizirali. Pri posamezni točki zakola so zaklali le po dve živali. Študija je bila opravljena pri prežvekovalnem govedu (350–380 kg). Prvi dan je odmerek 4 mg/kg telesne mase prejemalo na 12 ur, nato pa v 24-urnih intervalih do vključno 5. dneva. Skupine goveda so zaklali 60, 70, 80 oziroma 90 dni po zadnjem odmerku. Ostanki v ledvicah in jetrih so bili 80. dan pod najvišjo mejno vrednostjo ostanka. Vendar pa glede na pomanjkljivosti študije iz te študije ni mogoče izpeljati zanesljive karence.

V poročilih o oceni za podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom, ki jih je ocenjeval belgijski pristojni nacionalni organ, so našli študijo s podpornimi podatki za karence za zdravilo Genta-kel 5% pri teletih (imetnik dovoljenja za promet: Kela). Celotno poročilo o študiji in poročilo o validaciji analizne metode nista na voljo. Status skladnosti z dobro laboratorijsko prakso za študijo ni znan. Študija vključuje teleta pred začetkom prežvekovanja, stara 8–11 tednov, ki so prejemala gentamicin v odmerku 3 mg/kg telesne mase dvakrat na dan v obdobju 3 dni zaporedoma. Živali so zaklali 4, 11, 20 oziroma 89 dni po zadnjem odmerku, in sicer v skupinah po 4 do 5. Izločanje ostankov so analizirali z metodo LC-MS/MS v ledvicah, jetrih, maščobi, mišicah in na mestu injiciranja (brez kontrolnega vzorca iz okolice). V zadnji časovni točki, tj. 89. dan, so v jetrih še vedno zaznali ostanke nad najvišjo mejno vrednostjo ostanka (pri 2 od 5 vzorcev). Uporaba statistične metode za ovrednotenje podatkov iz jeter ni ustrezna, saj predpostavka o homoskedastičnosti ni izpolnjena. Za druga tkiva bi se lahko uporabila alternativna metoda. Glede na prisotnost ostankov v jetrih nad najvišjo mejno vrednostjo ostanka na 89. dan in glede na to, da celotno poročilo o študiji in poročilo o validaciji analizne metode nista na voljo, iz te študije ni mogoče izpeljati karence.

Karenca za goveje meso in organe

Skupaj izpeljavo karence za govedo omogočajo tri študije, in sicer karenco 103 dni za zdravilo Aagent 50 mg/ml (imetnik dovoljenja za promet: Fatro), 192 dni za zdravila Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli injectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veterans gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml in Purmicina 40 mg/ml (imetniki dovoljenj za promet: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven in Cenavisa) ter 139 dni za zdravilo Genta-ject 10% (imetnik dovoljenja za promet: Dopharma).

Podatkov o ostankih ni primerno združevati, da bi tako izračunali celokupno karenco za vsa zdravila, saj so v študijah uporabljali različne sheme odmerjanja.

Velja, da je treba karence 103, 192 oziroma 139 dni uporabljati za specifična zgoraj navedena zdravila, ki so jih uporabljali v zadevnih študijah, če je priporočena shema odmerjanja enaka kot v zadevni študiji ali če je odmerek v smislu celotne izpostavljenosti manjši ali enak.

Za zdravila, navedena v zgornjem odstavku, ki imajo največje priporočene odmerke, ki presegajo odmerke, uporabljene v ustrezni študiji ostankov, je treba uporabiti karenco za najslabši primer, izpeljano neposredno iz podatkov o ostankih, tj. 192 dni, pod pogojem, da skupni odmerek v skladu s priporočili iz povzetka glavnih značilnosti zdravila ne presega skupnega odmerka, danega v študiji, iz katere so izpeljali to karencu (tj. 24 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase).

Za zdravila, pri katerih zadevna študija izločanja ostankov ne zajema priporočene sheme odmerjanja, ali za zdravila, za katera podatki niso bili predloženi, je treba uporabiti karencu za najslabši primer, izračunano neposredno iz podatkov o izločanju ostankov, tj. 192 dni. To se nanaša na shemo odmerjanja z odmerkom 4 mg/kg telesne mase na 12 ur v obdobju 3 dni in volumnom injiciranja 20 ml s koncentracijo 40 mg/ml. Lahko se šteje, da je omenjena karencu zadostna, da zajame razlike v sestavi zdravil, ki bi lahko imele vpliv na vzorec izločanja ostankov. Glede na sestavo razpoložljivih zdravil je takšen vpliv verjetno omejen, saj izločanje poteka zelo počasi in vsa zdravila, na katera se nanaša ta napotitev, so vodne raztopine. Karence 192 dni ni mogoče uporabiti za zdravila, pri katerih skupni priporočeni odmerek presega odmerek, uporabljen v študiji ostankov, tj. 24 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase.

Za zdravila, pri katerih skupni odmerek presega odmerek, za katerega so na voljo zanesljivi podatki o ostankih (tj. za zdravila, dana v skupnem odmerku več kot 24 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase pri govedu), se je odbor CVMP dogovoril, da se karencu ekstrapolira na podlagi farmakokinetičnih načel. To ni standardni pristop in ni naveden v navodilih odbora CVMP. Vendar je bila v kontekstu tega napotitvenega postopka, kjer so zdravila že odobrena in so na voljo omejeni podatki o izločanju ostankov, uporaba omenjenega pragmatičnega pristopa sprejemljiv način, kako ohraniti razpoložljivost zdravil in hkrati zagotoviti varnost potrošnikov. Farmakokinetični pristop uporablja opaženo razpolovno dobo končnega izločanja iz tkiv, karencu, ugotovljeno na podlagi teh podatkov, in odmerek, ki ga je treba dati, da bi lahko izpeljali karencu v skladu z naslednjo formulo:

$$WP_{nova} = WP_{stara} + \{ \log_2(D_{nov}/D_{star}) \times T_{1/2}(končna\ faza) \}^{zaokroženo}$$

pri čemer je: WP_{nova} karencu za zdravilo, za katero je treba izpeljati karencu, WP_{stara} karencu za zdravilo, za katero je predlagana ekstrapolacija, D_{novi} odmerek zdravila, za katero je treba izpeljati karencu, D_{stari} odmerek zdravila, za katero je predlagana ekstrapolacija, in $T_{1/2}(končna\ faza)$ končna razpolovna doba.

Ta izračun velja pod pogojem, da je kinetika izločanja linearna in da je porazdelitev v tkivih zaključena, ko je vrednost izločenih ostankov pod najvišjo mejno vrednostjo ostanka. Izračunana povprečna razpolovna doba je 20,41 dneva. S to metodo določimo priporočeno ekstrapolirano karencu 214 dni na podlagi največjega priporočenega skupnega odmerka za večino zadevnih zdravil, tj. 50 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase. Samo za eno zdravilo (Gentamicin Bremer Pharma,

odobreno v Latviji, imetnik dovoljenja za promet: Bremer Pharma) je priporočen večji odmerek, in sicer 80 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase. V tem primeru je priporočljiva ekstrapolirana karenca 228 dni.

Poudariti je treba, da je uporabljena metoda ekstrapolacije pragmatični pristop, namenjen ohranjanju razpoložljivosti zdravil in hkratnemu zagotavljanju varnosti potrošnikov. Priznava se, da obstaja nekaj negotovosti pri podatkih glede končne razpolovne dobe in linearnosti odmerka pri kinetiki izločanja, pri čemer sta to pogoja, ki morata biti izpolnjena za pravilno uporabo ekstrapolacije. Namen tega postopka je obravnavati tista zadevna zdravila, za katera je največji priporočen odmerek velik in za katera na podlagi podatkov o ostankih ni mogoče določiti karence na običajen način. Za zdravila, pri katerih je največji priporočen odmerek manjši od odmerka, uporabljenega v študijah ostankov za najslabše primere (24 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase), uporaba tega pristopa z ekstrapolacijo ni ustrezna, saj z uporabo najdaljše izračunane karence vključimo celokupno varnostno mejo, ki nadomesti pomanjkanje specifičnih in ustreznih podatkov.

Nekatera od zadevnih zdravil se lahko uporabljajo pri živalih, ki so starejše od živali v študijah, kar privede do večjih skupnih volumnov injiciranja, to pa do počasnejšega izločanja zaradi manjšega razmerja med površino in volumnom bolusa na mestu injiciranja. Zato karenc ni mogoče ekstrapolirati na volumne injiciranja, ki so večji od volumnov, uporabljenih v študijah. Vendar se na podlagi vseh podatkov zdi, da vsaj pri volumnih injiciranja do 20 ml pri teletih mesto injiciranja ni omejujoče tkivo in se zato lahko šteje, da tveganje za potrošnike v povezavi z večjimi volumni injiciranja ostaja majhno.

Karenca 192 dni je bila določena za prežvekovalne živali, vendar odbor CVMP meni, da velja tudi za teleta pred začetkom prežvekovanja. Ker so zadevna zdravila namenjena parenteralnemu injiciranju, je vpliv prebavne fiziologije verjetno omejen. Nadalje primerjava študij, opravljenih z zdraviloma Aagent 50 mg/ml raztopina za injiciranje (imetnik dovoljenja za promet: Fatro) in Genta-ject 10% (imetnik dovoljenja za promet: Dopharma), kaže, da izločanje ostankov pri zelo mladih živalih ni počasnejše, saj je karenca pri teletih, mlajših od enega meseca, ki prejemajo mlečni nadomestek in dodatek v trdni obliki, krajša (103 dni) kot pri starejših teletih, ki prejemajo trdno hrano. To v določeni meri potrjuje tudi hitro izločanje zdravila Forticine Solution 1% (imetnik dovoljenja za promet: Vetoquinol), opaženo v študiji, opravljeni z mladimi teleti, hranjenimi z mlečnim nadomestkom. Poleg tega je čas izločanja ostankov gentamicina dolg in v večini primerov zajema obdobje, ko živali vsaj deloma prežvekujejo.

Izločanje ostankov v prašičjem mesu in organih

Pri vseh predloženih študijah izločanja ostankov se je gentamicin uporabljal v obliki vodne raztopine za injiciranje in se je dajal intramuskularno.

Študija je na voljo za zdravilo Aagent 50 mg/ml raztopina za injiciranje (imetnik dovoljenja za promet: Fatro). Ta študija, opravljena pri prašičkih, je skladna z dobro laboratorijsko prakso, njena zasnova pa je v skladu s trenutnimi standardi. Vključeni prašički so bili mlajši od 1 meseca. Skupine po 5 živali so zdravili z odmerkom 4 mg/kg telesne mase enkrat na dan v obdobju 3 dni, nato pa so jih zaklali 30., 40., 50. oziroma 60. dan po zadnjem odmerku. Z validirano metodo HPLC/MS-MS so analizirali ledvice, jetra, kožo z maščobo, mišice in mesto injiciranja (sredino in okolico). Analiza rezultatov za vsako tkivo je pokazala največjo karenc 66 dni glede na izločanje ostankov v koži z maščobo in na mestu injiciranja, izračunano z alternativno računsko metodo.

Zdravilo Aagent 50 mg/ml raztopina za injiciranje so preskušali tudi v študijah izločanja pri odraslih prašičih. Študija je bila opravljena v skladu z dobro laboratorijsko prakso, imetnik dovoljenja za promet (Fatro) pa jo je štél za preliminarno študijo. Kontrolnega vzorca iz okolice mesta injiciranja niso analizirali. Kombiniranega vzorca kože z maščobo niso analizirali, ker so vzorčili samo maščobo. Izmerjeni ostanek, gentamicin, ni bil označevalni ostanek in spodnja meja določljivosti metode HPLC-MS/MS je bila enaka najvišji mejni vrednosti ostanka za mišice in maščobo. Podatki o stabilnosti niso

bili predstavljeni. Skupine po 4 odrasle živali so prejemale odmerke 4 mg/kg telesne mase enkrat na dan v obdobju 5 dni in so jih zaklali 7., 21., 35. oziroma 49. dan po zadnjem odmerku. Analizirali so ledvice, jetra, maščobo, mišice in mesto injiciranja. 49. dan, pri zadnji točki vzorčenja, je bila raven v vseh vzorcih ledvic in jeter nad najvišjimi mejnimi vrednostmi ostanka, pri čemer so bile nekatere vrednosti v ledvicah več kot dvakrat višje od najvišje mejne vrednosti ostanka, v jetrih pa več kot trikrat višje. Poleg tega je bila ena koncentracija na mestu injiciranja 49. dan še vedno nekoliko nad najvišjo mejno vrednostjo ostanka. Zato iz teh podatkov ni mogoče določiti zanesljive karence.

V povezavi z zdravilom Vetrigen (imetnik dovoljenja za promet: Ceva Sante Animale) je na voljo še ena študija pri prašičih. Ta študija ni bila opravljena v skladu z dobro laboratorijsko prakso. Študija je vključevala živali, težke od 23 do 27 kg. Skupine po samo 3 živali so zdravili z odmerkom 4 mg/kg telesne mase na 12 ur v obdobju 4,5 dneva (9 injekcij), nato pa so jih zaklali 15. oziroma 60. dan po zadnjem odmerku. Z mikrobiološko metodo, za katero niso na voljo ustrezni podatki o validaciji, so analizirali ledvice, jetra, maščobo, mišice in mesto injiciranja brez kontrolnega vzorca iz okolice. Na zadnji točki zakola, tj. 60. dan, so bile vrednosti ostankov v jetrih in ledvicah pod najvišjo mejno vrednostjo ostanka, vendar za maščobo, mišice in zlasti mesto injiciranja ni mogoče oblikovati trdnih sklepov, saj je bila povezana meja občutljivosti dvakrat višja od najvišje mejne vrednosti ostanka. Iz te študije ni mogoče izpeljati karence.

Študija, opravljena z zdravilom Gentavall 5 mg/ml (imetnik dovoljenja za promet: Mevet), ni bila čisto v skladu z dobro laboratorijsko prakso (v študiji so uporabljali presenetljivo majhen odmerek 5 mg na žival, in sicer danega kot enkratni odmerek novorojenim prašičkom (starim 3–5 dni)). V drugih pogledih je izpolnjevala trenutne standarde, čeprav niso analizirali mišic (razen na mestu injiciranja) in maščobe. To je sprejemljivo, saj ta tkiva pri izločanju ostankov gentamicina niso omejujoča. Uporabljali so validirano metodo HPLC-MS/MS. Skupine po 4 živali so zaklali 40, 45 oziroma 50 dni po zadnjem odmerku. Analizirali so ledvice, jetra in mesto injiciranja. Zaradi velikosti živali ni bilo mogoče odvzeti vzorca iz okolice mesta injiciranja. Kot je pričakovano glede na dani odmerek, je izločanje očitno hitro v vseh tkivih, ravni pa so bile pod najvišjo mejno vrednostjo ostanka že v prvi časovni točki, tj. 40. dan. Karenta za prašičke, izpeljana iz teh podatkov na podlagi alternativne metode z 10-odstotno varnostno mejo in pri enkratnem odmerku 5 mg/žival, je 44 dni.

Študija, ki je bila opravljena v skladu z dobro laboratorijsko prakso in je vključevala govedo in prašiče, z zdravilom Gentamicin 40 mg/ml raztopina za injiciranje (imetnik dovoljenja za promet: Vetprom) je kot analizno metodo uporabljala encimski imunski test. Študija ni predložena v obliki celotnega poročila, pač pa kot povzetek. Popolni podatki o validaciji niso na voljo. Izločanje ostankov so spremljali le v ledvicah in jetrih, pomembno pa je vedeti, da mesta injiciranja niso analizirali. Pri posamezni točki zakola so zaklali le po dve živali. Študija je bila opravljena pri prežvekovalnem govedu (350–380 kg) in prašičih s telesno maso 35–40 kg. Prvi dan so odmerke 4 mg/kg telesne mase prejemali na 12 ur, nato pa v 24-urnih intervalih do vključno 5. dneva. Skupine prašičev so zaklali 14, 28, 35 oziroma 40 dni po zadnjem odmerku. Raven ostankov v ledvicah in jetrih je bila 28. dan pod najvišjo mejno vrednostjo ostanka. Vendar pa glede na pomanjkljivost študije iz te študije ni mogoče izpeljati zanesljive karence.

V poročilih o oceni za podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom, ki jih je ocenjeval belgijski pristojni nacionalni organ, so našli dve študiji s podpornimi podatki za karento za zdravilo Genta-kel 5% p (imetnik dovoljenja za promet: Kela) in zdravilo Gentaveto-5 pri teletih (imetnik dovoljenja za promet: VMD). Za študijo z zdravilom Genta-kel 5% ni na voljo celotnega poročila, študija z zdravilom Gentaveto-5 pa je bila predložena v obliki celotnega poročila.

V študiji z zdravilom Genta-kel 5% (imetnik dovoljenja za promet: Kela) pri prašičkih so uporabljali odmerek 3 mg/kg telesne mase dvakrat na dan; trajanja zdravljenja ni bilo mogoče ugotoviti. Skupine po 4–5 živali so zaklali 3, 10, 17, 27, 67 oziroma 89 dni po zadnjem odmerku. Z validirano metodo LC-

MS/MS so analizirali ledvice, jetra, maščobo, mišice in mesto injiciranja (brez vzorca iz okolice), vendar rezultati za maščobo niso na voljo. Iz študije ni mogoče izpeljati karence, saj so v vseh tkivih, za katera so bili na voljo ustrezni podatki iz zadnje časovne točke, tj. 89. dneva po zadnjem odmerku, zaznali ostanke nad najvišjo mejno vrednostjo ostanka.

Študija z zdravilom Gentaveto-5 (imetnik dovoljenja za promet: VMD) je bila opravljena pri prašičkih s telesno maso od 3,75 do 8 kg, ki so prejeli odmerke po 5 mg/kg telesne mase na 12 ur v obdobju 5 dni. Skupine po 5 živali so zaklali 14, 42, 70 oziroma 112 dni po zadnjem odmerku. Izločanje ostankov so analizirali z validirano metodo LC-MS/MS v ledvicah, jetrih, koži z maščobo in mestu injiciranja. Iz okolice mesta injiciranja niso odvzeli vzorca, vendar so analizirali po 2 mesti na posamezno žival, ki sta bili dovolj blizu eno drugemu. 112. dan po zadnji injekciji, v zadnji časovni točki, so bile vse koncentracije pod najvišjo mejno vrednostjo ostanka. Odobrena karenc 146 dni je bila izpeljana z uporabo alternativne metode z varnostno mejo 30 % in velja za varno za potrošnika.

Karenc za prašiče

Za ciljno vrsto prašiči so našli tri študije, iz katerih je mogoče izpeljati dovolj zanesljive karence. To so študije, opravljene z zdravili Gentavall 5 mg/ml (imetnik dovoljenja za promet: Mevet), Aagent 50 mg/ml raztopina za injiciranje (imetnik dovoljenja za promet: Fatro) in Gentaveto-5 (imetnik dovoljenja za promet: VMD). Karenc so 44, 66 oziroma 146 dni. Ne nanašajo se na enak način odmerjanja.

Poudariti je treba, da karenc 44 dni pri prašičkih na podlagi študije z zdravilom Gentavall 5 mg/ml (imetnik dovoljenja za promet: Mevet) ustreza le zelo posebnim pogojem uporabe (enkratna 5 mg injekcija pri novorojenih prašičkih).

Velja, da je treba karence 44, 66 oziroma 146 dni uporabljati za omenjena zdravila, ki so jih uporabljali v zadevnih študijah, če je priporočena shema odmerjanja enaka kot v zadevni študiji ali če je odmerek v smislu celotne izpostavljenosti manjši ali enak.

Za zdravila, navedena v zgornjem odstavku, ki imajo največje priporočene odmerke, ki presegajo odmerke, uporabljene v študiji ostankov, je treba uporabiti karenc za najslabši primer, izpeljano neposredno iz podatkov o ostankih, tj. 146 dni, pod pogojem, da skupni odmerek v skladu s priporočili iz povzetka glavnih značilnosti zdravila ne presega skupnega odmerka, danega v študiji, iz katere so izpeljali to karenc (tj. 50 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase).

Karenc 146 dni se lahko uporabi tudi za druga zdravila, pod pogojem, da skupni odmerek v skladu s priporočili ne presega skupnega odmerka, danega v ustrezni študiji (50 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase). Kaže pa, da odmerek, uporabljen v ustrezni študiji (50 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase), zajema vse trenutno priporočene sheme odmerjanja. Lahko se šteje, da je ta karenc za najslabši primer zadostna, da zajame morebitne učinke, ki izhajajo iz razlik v sestavi zdravila. Dejansko iz sestav razpoložljivih zdravil kaže, da imajo zdravila zelo podobno sestavo, vključno s skupnimi konzervansi in puferskimi sistemi, za katere je malo verjetno, da bi vplivali na hitrost absorpcije, in ki so prisotni v zelo majhnih količinah. Poleg tega izločanje poteka zelo počasi in vsa zdravila, na katera se nanaša ta napotitev, so vodne raztopine.

V primeru prašičev se vse ugotovljene karence nanašajo na največji volumen injiciranja 1 ml za koncentracijo 50 mg/ml in jih ni mogoče neposredno ekstrapolirati bodisi na večje volumne bodisi na večje odmerke na posamezno mesto injiciranja. Zato je treba volumen injiciranja omejiti na največ 1 ml na mesto injiciranja oziroma 50 mg gentamicina na mesto injiciranja za zdravila z jakostjo, ki presega 50 mg gentamicina na ml.

Podatki o izločanju ostankov za kravje mleko

Edini podatki o izločanju ostankov za kravje mleko so bili predloženi za zdravilo Aagent 50 mg/ml raztopina za injiciranje (imetnik dovoljenja za promet: Fatro), čeprav zdravilo ni odobreno za uporabo pri kravah v obdobju laktacije. Študijo, ki vključuje samo 8 živali, šteje imetnik dovoljenja za promet za pilotno študijo. Izmerjeni ostanek (gentamicin) ni ustrežal uveljavljenemu označevalnemu ostanku in razpoložljivi podatki ne zadoščajo za preverjanje veljavnosti analizne metode HPLC-MS/MS. Dani odmerek je bil 4 mg/kg telesne mase enkrat na dan v obdobju 5 dni. Koncentracije ostankov v mleku so določali 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 in 96 ur po zadnjem odmerku. Majhno število živali in podatkovnih točk ni omogočilo analize rezultatov z uporabo statistične metode TTSC (čas do varne koncentracije) ali SCLR (varne koncentracije na podlagi linearne regresije, ki omogočajo meritve pod mejo določljivosti) v skladu z navodili odbora CVMP za določanje karenc za mleko (EMA/CVMP/473/98)³. Z metodo SPCM (varne koncentracije na podlagi podatkov na časovno točko, ki omogočajo pridobitev podatkov pod mejo določljivosti) so izračunali karenco 72 ur, kar ustreza prvim časovnim točkam, ko so vse koncentracije pod najvišjo mejno vrednostjo ostanka, čeprav so bili ostanki pod najvišjo mejno vrednostjo ostanka pri 7 od 8 živali že po 48 urah po zadnjem odmerku. V celoti podatki iz te študije niso bili ocenjeni kot primerni za namen izpeljave karence za mleko.

V študiji ostankov v mleku, opisani v evropskem javnem poročilu o najvišji mejni vrednosti ostanka (EPMAR) za gentamicin odbora CVMP (EMA/CVMP/619817/2015)⁴, so krave v obdobju laktacije zdravili z večkratnimi intramuskularnimi odmerki 4 mg gentamicina/kg telesne mase na dan v obdobju 3 dni. Vzorce mleka so jemali v času do 90 ur po zadnjem odmerku. Ostanke gentamicina v užitnih tkivih in mleku so določali z mikrobiološkim testom z mejo določljivosti 50 µg/kg (1/2 najvišje mejne vrednosti ostanka). V nobenem od odvzetih vzorcev mleka niso zaznali protimikrobno aktivnih ostankov, kar kaže, da je izločanje na splošno zelo hitro.

S pragmatičnim pristopom, s katerim bi ohranili razpoložljivosti zdravil za krave v obdobju laktacije in hkrati zagotovili varnost potrošnikov, je ustrezna uporaba največje trenutno odobrene karence za mleko, tj. 7 dni, za vsa zdravila, ki so indicirana za uporabo pri kravah v obdobju laktacije. Ta karenca glede na razpoložljive podatke vključuje široko varnostno mejo.

Splošni premisleki

Na osnovi informacij, ki so na voljo odboru CVMP, kaže, da obstaja več zdravil, za katera so navodila o odmerjanju v informacijah o zdravilu nejasna. Vsak pristojni nacionalni organ je odgovoren, da uporabi priporočila iz tega mnenja na podlagi največjega priporočenega odmerka v skladu z odobrenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila in da ukrepa, če priporočil iz informacij o zdravilu ni mogoče ustrezno razložiti.

Velja, da ni zelo verjetno, da bi intravenska uporaba povzročila višje ravni ostankov kot intramuskularna uporaba, zato se lahko karence, izpeljane na podlagi subkutanega dajanja, priporočijo tudi za intravensko dajanje. Vendar pa se subkutana uporaba ne sme več priporočati za govedo in prašiče, saj kinetika izločanja z mesta injiciranja še vedno ni znana in je morda omejujoča.

Enaka utemeljitev, uporabljena za karence za zdravila, ki vsebujejo gentamicin kot edino zdravilno učinkovino, se lahko uporabi tudi pri kombinacijah gentamicina s trimetoprimom in sulfadimetoksinom. Glede na zelo dolgo obstojnost gentamicina v tkivih, kar ne velja za druge učinkovine v kombiniranih zdravilih, in z upoštevanjem karenc, ki so na splošno odobrene za zdravila, ki vsebujejo trimetoprim in sulfonamide, ni razloga, da bi bilo zaradi medsebojnega delovanja pričakovati dolgoročne učinke.

Ponovljeno zdravljenje v določenem časovnem okviru zelo verjetno povzroči kopičenje ostankov gentamicina v jetrih, ledvicah in morda na mestih injiciranja zdravljenih živali, zato je treba v informacijah o zdravilu pojasniti, da se je treba ponovljenemu zdravljenju v času karence izogibati.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Kakovost, varnost ciljnih živalskih vrst, varnost uporabnikov, okoljsko tveganje in učinkovitost se v tem napotitvenem postopku niso ocenjevali.

Za zagotavljanje varnosti potrošnikov je treba karence za govedo (meso in mleko) in prašiče spremeniti v skladu s priporočili.

Subkutana uporaba se za govedo in prašiče ne sme več priporočati, saj kinetika izločanja z mesta injiciranja še vedno ni znana in je morda omejujoča.

V informacije o zdravilu je treba dodati opozorilni stavek, ki navaja, da se je treba v času karence izogibati ponovljenemu zdravljenju.

Splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravila iz te napotitve je bilo ocenjeno kot pozitivno, pod pogojem, da se upoštevajo priporočene spremembe informacij o zdravilu (glejte Prilogo III).

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

ob upoštevanju naslednjega:

- na podlagi podatkov o izločanju ostankov pri govedu in prašičih je odbor CVMP presodil, da je treba zaradi zagotavljanja varnosti potrošnikov karence za govedo (meso in mleko) in prašiče spremeniti;
- ker podatki o izločanju ostankov pri subkutani uporabi niso na voljo, je odbor CVMP presodil, da je treba subkutano uporabo pri govedu in prašičih izločiti iz informacij o zdravilu;
- ponovljeno zdravljenje v določenem časovnem okviru zelo verjetno povzroči kopičenje ostankov gentamicina v jetrih, ledvicah in morda na mestih injiciranja zdravljenih živali, zato je odbor CVMP presodil, da je treba v informacije o zdravilu dodati opozorilni stavek, ki navaja, da se je treba v času karence izogibati ponovljenemu zdravljenju;
- odbor CVMP je menil, da splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravila iz te napotitve ostaja pozitivno, pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu;

odbor CVMP je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gentamicin in so v obliki raztopine za injiciranje za dajanje govedu in prašičem (glejte Prilogo I), in sicer je treba popraviti povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo v skladu s priporočenimi spremembami informacij o zdravilu, opredeljenimi v Prilogi III.

Priloga III

Spremembe ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

A. Za zdravilo Aagent 50 mg/ml, navedeno v Prilogi I (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Fatro S.p.A.)

Kadar največji skupni odmerek, kot je priporočen v informacijah o zdravilu, pri govedu in prašičih ne presega 12 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase, je treba uporabiti spodnje besedilo:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Odmerjanje in pot uporabe

Kjer je ustrezno, pri teletih in prašičkih izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

Pri prašičih ne dajajte več kot 1 ml na mesto injiciranja.

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

Karenca

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Teleta:

Intramuskularna ali intravenska uporaba: Meso in organi: 103 dni.

Prašički:

Meso in organi: 66 dni.

Označevanje:

NAČIN IN POT(I) UPORABE

Kjer je ustrezno, pri teletih in prašičkih izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

KARENCA

Teleta:

i.m., i.v.: Meso in organi: 103 dni.

Prašički:

Meso in organi: 66 dni.

Navodilo za uporabo:

ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Kjer je ustrezno, pri teletih in prašičkih izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

Pri prašičih ne dajajte več kot 1 ml na mesto injiciranja.

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

KARENCA

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Teleta:

Intramuskularna ali intravenska uporaba: Meso in organi: 103 dni.

Prašički:

Meso in organi: 66 dni.

B. Za zdravilo Genta-ject 10%, navedeno v Prilogi I (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Dopharma Research B.V.)

Kjer so govedo in/ali prašiči že odobreni kot ciljna vrsta in pod pogojem, da največji skupni odmerek, kot je priporočen v informacijah o zdravilu, ne presega

12 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase pri govedu in 50 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase pri prašičih, je treba uporabiti spodnje besedilo, ki se nanaša na ustrezno vrsto:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Odmerjanje in pot uporabe

Kjer je ustrezno, pri govedu in prašičih izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

Pri prašičih ne dajajte več kot 50 mg gentamicina na mesto injiciranja.

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

Karenca

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Govedo:

Intramuskularna ali intravenska uporaba: Meso in organi: 139 dni.

Prašiči:

Meso in organi: 146 dni.

Označevanje:

NAČIN IN POT(I) UPORABE

Kjer je ustrezno, pri govedu in prašičih izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

KARENCA

Govedo:

i.m., i.v.: Meso in organi: 139 dni.

Prašiči:

Meso in organi: 146 dni.

Navodilo za uporabo:

ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Kjer je ustrezno, pri govedu in prašičih izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

Pri prašičih ne dajajte več kot 50 mg gentamicina na mesto injiciranja.

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

KARENCA

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Govedo:

Intramuskularna ali intravenska uporaba: Meso in organi: 139 dni.

Prašiči:

Meso in organi: 146 dni.

C. Za zdravilo Gentavall 5 mg/ml, navedeno v Prilogi I (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Mevet S.A.U.)

Kadar največji skupni odmerek, kot je priporočen v informacijah o zdravilu, pri posameznem prašiču ne presega 5 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase, je treba uporabiti spodnje besedilo:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Karenca

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Prašički:

Meso in organi: 44 dni.

Označevanje:

KARENCA

Prašički:

Meso in organi: 44 dni.

Navodilo za uporabo:

KARENCA

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Prašički:

Meso in organi: 44 dni.

D. Za zdravilo Gentaveto-5 (50 mg/ml), navedeno v Prilogi I (imetnik dovoljenja za promet: V.M.D. n.v.)

Kadar največji skupni odmerek, kot je priporočen v informacijah o zdravilu, pri prašičih ne presega 50 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase, je treba uporabiti spodnje besedilo:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Odmerjanje in pot uporabe

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

Pri prašičih ne dajajte več kot 1 ml na mesto injiciranja.

Karenca

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Prašiči:

Meso in organi: 146 dni.

Označevanje:

NAČIN IN POT(I) UPORABE

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

KARENCA

Prašiči:

Meso in organi: 146 dni.

Navodilo za uporabo:

ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

Pri prašičih ne dajajte več kot 1 ml na mesto injiciranja.

KARENCA

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Prašiči:

Meso in organi: 146 dni.

E. Za zdravilo Gentamicin Bremer Pharma, navedeno v Prilogi I (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Bremer Pharma GmbH)

Kadar je največji skupni odmerek, kot je priporočen v informacijah o zdravilu, pri govedu do največ 80 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase, je treba uporabiti spodnje besedilo:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Odmerjanje in pot uporabe

Kjer je ustrezno, pri govedu izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

Karenca

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Govedo:

Intramuskularna ali intravenska uporaba: Meso in organi: 228 dni.

Označevanje:

POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Kjer je ustrezno, pri govedu izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

KARENCA

Govedo:

i.m., i.v.: Meso in organi: 228 dni.

Navodilo za uporabo:

ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Kjer je ustrezno, pri govedu izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

KARENCA

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Govedo:

Intramuskularna ali intravenska uporaba: Meso in organi: 228 dni.

F. Za vsa druga zdravila, navedena v Prilogi I, pri katerih največji priporočeni odmerki ne presegajo 24 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase pri govedu in 50 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase pri prašičih

Kjer so govedo in/ali prašiči že odobreni kot ciljna vrsta in pod pogojem, da največji skupni odmerek gentamicina, kot je priporočen v informacijah o zdravilu, ne presega 24 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase pri govedu in 50 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase pri prašičih, je treba uporabiti spodnje besedilo, ki se nanaša na ustrezno vrsto:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Odmerjanje in pot uporabe

Kjer je ustrezno, pri govedu in prašičih izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

Za zdravila z jakostjo do 50 mg gentamicina na ml: Pri prašičih ne dajajte več kot 1 ml na mesto injiciranja.

Za zdravila z jakostjo nad 50 mg gentamicina na ml: Pri prašičih ne dajajte več kot 50 mg gentamicina na mesto injiciranja.

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

Karenca

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Govedo:

Intramuskularna ali intravenska uporaba: Meso in organi: 192 dni.

Prašičj:

Meso in organi: 146 dni.

Označevanje:

NAČIN IN POT(I) UPORABE

Kjer je ustrezno, pri govedu in prašičih izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

KARENCA

Govedo:

i.m., i.v.: Meso in organi: 192 dni.

Prašičj:

Meso in organi: 146 dni.

Navodilo za uporabo:

ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Kjer je ustrezno, pri govedu in prašičih izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

Za zdravila z jakostjo do 50 mg gentamicina na ml: Pri prašičih ne dajajte več kot 1 ml na mesto injiciranja.

Za zdravila z jakostjo nad 50 mg gentamicina na ml: Pri prašičih ne dajajte več kot 50 mg gentamicina na mesto injiciranja.

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

KARENCA

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Govedo:

Intramuskularna ali intravenska uporaba: Meso in organi: 192 dni.

Prašiči:

Meso in organi: 146 dni.

G. Za zdravila, navedena v Prilogi I, pri katerih je največji priporočni odmerek pri govedu med 24 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase in 50 mg gentamicinijeve baze na kg telesne mase

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Odmerjanje in pot uporabe

Kjer je ustrezno, pri govedu izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

Karenca

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Govedo:

Intramuskularna ali intravenska uporaba: Meso in organi: 214 dni.

Označevanje:

NAČIN IN POT(I) UPORABE

Kjer je ustrezno, pri govedu izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

KARENCA

Govedo:

i.m., i.v.: Meso in organi: 214 dni.

Navodilo za uporabo:

ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Kjer je ustrezno, pri govedu izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

KARENCA

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Govedo:

Intramuskularna ali intravenska uporaba: Meso in organi: 214 dni.

H. Za zdravila, navedena v Prilogi I, pri katerih so krave v obdobju laktacije že odobrene kot ciljna vrsta

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Odmerjanje in pot uporabe

Kjer je ustrezno, pri govedu izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

Karenca

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Govedo:

Intramuskularna ali intravenska uporaba:

Meso in organi: *kot je priporočeno v ustreznih poglavjih Priloge III zgoraj.*

Mleko: 7 dni.

Označevanje:

NAČIN IN POT(I) UPORABE

Kjer je ustrezno, pri govedu izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

KARENCA

Govedo:

i.m., i.v.:

Meso in organi: *kot je priporočeno v ustreznih poglavjih Priloge III zgoraj.*

Mleko: 7 dni.

Navodilo za uporabo:

ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Kjer je ustrezno, pri govedu izbrišite vse sklice na subkutano uporabo.

Ponovne injekcije dajajte na druga mesta injiciranja.

KARENCA

Zaradi kopičenja gentamicina v jetrih, ledvicah in na mestu injiciranja se je treba ponovnemu zdravljenju v času karence izogibati.

Govedo:

Intramuskularna ali intravenska uporaba:

Meso in organi: *kot je priporočeno v ustreznih poglavjih Priloge III zgoraj.*

Mleko: 7 dni.