

Bilaga I

Förteckning över namn, läkemedelsform, de veterinärmedicinska läkemedlens styrkor, djurslag, administreringsvägar, sökande/innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Österrike	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, kalvar, svin, hästar, föl, hundar, katter	s.c., i.m., långsam i.v.
Belgien	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar, hundar, katter	s.c., i.m., långsam i.v.
Belgien	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Svin	i.m.
Belgien	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur (kalv)	i.m.
Bulgarien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hundar, katter	i.m., s.c., i.v.

Bulgarien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hundar, katter	i.m., s.c., i.v.
Bulgarien	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, kalvar, svin	i.m.
Bulgarien	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	injektionsvätska, lösning	Kalvar, svin, hundar, katter	i.m., s.c.
Kroatien	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicin	80 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, icke livsmedelsproduc erande hästar, svin, hundar, katter	i.m. (nötkreatur, svin), i.v. (hästar), s.c. (hundar, katter)
Kroatien	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicin	80 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar, hundar, katter	i.m., s.c.

Cypern	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	injektionsvätska, lösning	Svin och smågrisar högst en månad gamla	i.m., s.c., långsam i.v.
Cypern	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	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, hundar, katter	i.m., s.c., långsam i.v.
Tjeckien	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, föl och smågrisar, vid en månads ålder	i.m., s.c., långsam i.v.
Tjeckien	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicin	81 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, svin, hundar	i.m., i.v.
Estland	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar	i.m.

Estland	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin	i.m.
Estland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, hundar	i.m., i.v., s.c.
Estland	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, hundar	i.m., i.v.
Frankrike	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicin	40000 UI/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, hundar, katter	i.m., i.v.
Frankrike	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicin	40000 UI/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar	i.m., i.v.
Frankrike	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicin	40000 UI/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, hundar, katter	i.m., i.v.

Frankrike	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicin	50000 UI/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, smågrisar	i.m.
Tyskland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar som intygas inte är avsedda för slakt för användning som livsmedel, hundar, katter	i.m., i.v., s.c.
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar som intygas inte är avsedda för slakt för användning som livsmedel, hundar, katter	i.m., i.v., s.c.
Tyskland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar som intygas inte är avsedda för slakt för användning som livsmedel, hundar, katter	i.m., i.v., s.c.

Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar som intygas inte är avsedda för slakt för användning som livsmedel, hundar, katter	i.m., i.v., s.c.
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar som intygas inte är avsedda för slakt för användning som livsmedel, hundar, katter	i.m., i.v., s.c.
Tyskland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicin	85 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar som intygas inte är avsedda för slakt för användning som livsmedel, hundar, katter	i.m., i.v., s.c.
Tyskland	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, hundar, katter	i.m., i.v., s.c.
Tyskland	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hundar, katter, sällskapsfåglar	i.m., i.v., s.c.

Grekland	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, hundar, katter	i.m.
Grekland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, svin, hundar	i.m.
Ungern	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hundar	Nötkreatur, svin: i.m. Hundar: i.m. eller s.c.
Irland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	i.m.
Italien	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, smågrisar (under den första levnadsmånaden)	i.m., s.c., långsam i.v.
Italien	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, smågrisar (under den första levnadsmånaden)	i.m., s.c., långsam i.v.

Italien	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, smågrisar, hundar, katter	i.m., i.v., intraperitonealt
Lettland	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar, hundar, katter	i.m., i.v., s.c.
Lettland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicin	85 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar, hundar, katter	i.m., i.v., s.c.
Lettland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, hästar, hundar, katter	i.m., i.v., s.c.
Lettland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar, hundar	i.m., i.v., s.c.
Lettland	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicin- sulfat sulfa- dimetoxin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar, hundar, katter	i.m.

Lettland	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, hundar, katter	i.m., s.c., långsam i.v.
Lettland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-keel 5%	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hundar	i.m., s.c., långsam i.v.
Lettland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, hästar, hundar, katter	i.m., s.c., långsam i.v.
Litauen	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar, hundar, katter	i.m., i.v., s.c.
Litauen	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, kalvar, svin, smågrisar, hästar, hundar, katter	i.m., i.v., s.c.
Litauen	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicin	85 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, kalvar, svin, smågrisar, avvanda grisar, hästar, föl, hundar, katter	i.m., i.v., s.c.

Litauen	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	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, kalvar, svin	i.m.
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar högst 13 veckor gamla	i.m.
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprim gentamicin sulfa- dimetoxin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin	i.m.
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, kalvar, svin, smågrisar	i.m., långsam i.v.
Portugal	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	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, hästar, hundar, katter	i.m., långsam i.v.

Portugal	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hundar, katter	i.m., s.c. (endast hundar)
Portugal	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur (kalvar), svin (smågrisar), fågel (höns, kalkon), hundar, katter	i.m., långsam i.v.
Rumänien	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, smågrisar, hundar, katter	i.m.
Rumänien	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin	i.v., i.m., s.c.
Rumänien	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hundar, katter	i.m., långsam i.v., s.c.

Slovakien	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar och smågrisar under den första levnads månaden, hästar som intygas inte är avsedda för slakt för användning som livsmedel	i.m., s.c., långsam i.v.
Slovenien	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	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hundar, katter	i.m.
Spanien	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur (kalvar upp till 250 kg), hästar ej avsedda som livsmedel	i.m., långsam i.v.
Spanien	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	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur (kalvar upp till 250 kg), hästar ej avsedda som livsmedel, hundar, katter	i.m., långsam i.v.

Spanien	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur (kalvar upp till 250 kg), hästar ej avsedda som livsmedel, hundar, katter	i.m., långsam i.v.
Spanien	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur (kalvar upp till 250 kg), hästar ej avsedda som livsmedel, hundar, katter	i.m., långsam i.v.
Spanien	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicin	80 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur (kalvar upp till 250 kg), hästar ej avsedda som livsmedel, hundar, katter	i.m., långsam i.v.
Spanien	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur (kalvar upp till 250 kg), hästar ej avsedda som livsmedel, hundar, katter	i.m., långsam i.v.
Spanien	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	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur (kalvar upp till 250 kg), hästar ej avsedda som livsmedel, hundar	i.m., långsam i.v.

Spanien	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicin	40 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur (kalvar upp till 250 kg), svin (digivande), hästar ej avsedda som livsmedel, hundar, katter	i.m., långsam i.v.
Spanien	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar (högst 13 veckor gamla)	i.m.
Spanien	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	injektionsvätska, lösning	Kalvar (högst 13 veckor gamla)	i.m.
Spanien	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	injektionsvätska, lösning	Smågrisar, hundar, katter	i.m.
Spanien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicin	50 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Nötkreatur (kalvar upp till 250 kg)	i.m., långsam i.v.
Nederländerna	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicin	100 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Kalvar, högst 13 veckor gamla	i.m.

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedel innehållande gentamicin i form av injektionsvätska, lösning, avsedda att administreras till nötkreatur och svin (se bilaga I)

1. Inledning

Gentamicin är ett aminoglykosid-antibiotikum som är avsett för behandling av ett flertal olika bakterieinfektioner. Det används i normala fall som sulfatsalt. Inom veterinärmedicinen används gentamicin främst som injektionsvätska, lösning, till nötkreatur, svin, hästar, hundar och katter.

Efter en ansökan om godkännande för försäljning som inlämnats till den belgiska läkemedelsmyndigheten i enlighet med artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG, i dess ändrade lydelse, dvs. en generisk ansökan, upptäcktes att det inte fanns några produktspecifika data om restsubstanser som kunde styrka karenstiderna för kött och inälvor från nötkreatur och svin för referensläkemedlet Genta 100 mg/ml, som är godkänt i Tyskland. Belgien kunde inte, med hjälp av data i CVMP:s EPMAR (offentligt europeiskt utredningsprotokoll om högsta tillåtna resthalter) för gentamicin (EMA/MRL/803/01)¹ bekräfta att karenstiderna på 95 dagar för nötkreatur och 60 dagar för svin är säkra. Data tillgängliga i Belgien för jämförbara produkter visade dessutom tydligt att restmängderna kan överskrida gränsvärdena för högsta tillåtna resthalter (MRL) efter de föreslagna karenstiderna. Belgien ansåg därför att konsumentssäkerheten inte kunde garanteras med de karenstider som fastställts för referensprodukten Genta 100 mg/ml (innehavare av godkännande för försäljning: CP-Pharma) och följaktligen inte heller för dess generiska produkt Emdogent 100 (sökande: Emdoka).

Belgien noterade också att de karenstider som godkänts inom EU skiljer sig åt för nötkreatur och svin vad gäller veterinärmedicinska läkemedel som innehåller gentamicin i form av injektionsvätska, lösning. Kött och inälvor från nötkreatur varierar till exempel från 28 dagar till 210 dagar, komjölk från 2 till 7 dagar, och i några fall förekommer uttalandet "får ej användas till kor vars mjölk är avsett som livsmedel". Kött och inälvor från svin varierar från 28 dagar till 150 dagar.

Den 8 januari 2016 inledde Belgien därför ett förfarande i enlighet med artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för veterinärmedicinska läkemedel innehållande gentamicin i form av injektionsvätska, lösning, avsedd för nötkreatur och svin. Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) ombads gå igenom alla tillgängliga data om nedbrytning av restsubstanser och rekommendera karenstider för nötkreatur (kött och mjölk) och svin.

2. Diskussion om tillgängliga data

Nedbrytning av restsubstanser i kött och inälvor från nötkreatur

I alla studier av nedbrytning av restsubstanser som redovisades användes gentamicin som injicerbar vattenlösning och administrerades intramuskulärt.

En studie på kalvar, utförd i enlighet med god laboratoriesed (GLP), lämnades in avseende produkten Aagent 50 mg/ml injektionsvätska, lösning (innehavare av godkännande för försäljning: Fatro). Studiens design följer gällande standard. Studien omfattade kalvar som var yngre än 1 månad. Grupper om 5 djur behandlades med dosen 4 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen i 3 dagar och slaktades dag 30, 40, 50, 60, 70, 80 och 90 efter den sista administreringen. Njurar, lever, fett,

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

muskler och injektionsställe (centrum och omgivande) analyserades med en validerad HPLC-MS/MS-metod. Analys av resultaten för varje vävnadstyp leder till en längsta karenstid på 103 dagar relaterat till nedbrytning av rests substanser i levern, och erhöles med användning av den statistiska metoden som anges i CVMP:s vägledning om metoder för harmonisering av karenstider (EMA/CVMP/036/95)²

Produkten Aagent 50 mg/ml injektionsvätska, lösning, testades också i nedbrytningsstudier på vuxna nötkreatur. Studien följer god laboratoriesed (GLP). Den bedöms av innehavaren av godkännandet för försäljning (Fatro) som en preliminär studie. Inga kontrollprover togs från omgivande vävnad runt injektionsstället. Den uppmätta rests substansen (gentamicin), var inte den fastställda markörrestsubstansen och den nedre kvantifieringsgränsen (LLOQ) för HPLC-MS/MS-metoden var densamma som MRL-värdet för muskler och fett. Inga stabilitetsdata redovisades. Studien omfattade grupper om 4 djur som fick en dos om 4 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen i 5 dagar och slaktades dag 21, 35, 49 och 70 efter den sista administreringen. Njurar, lever, fett, muskler och injektionsställe analyserades. Dag 70, som var den sista provtagningsdagen, översteg gentamicinkoncentrationen fortfarande MRL-värdet i samtliga prover från lever och njure. Några värden uppgick till mer än 2 ggr gällande MRL-värde i njurar och mer än 3 ggr MRL-värdet i lever. Ingen tillförlitlig karenstid kan fastställas med utgångspunkt i dessa data.

En studie utförd i enlighet med GLP med Gentamicina 4 % solución inyectable (tillämpbar för Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veterans gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml och Purmicina 40 mg/ml (innehavare av godkännande för försäljning: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven och Cenavisa)) redovisades. Studien uppfyller gällande standarder, dock analyserades inte fett och muskler (förutom vid injektionsstället). Baserat på alla data som finns om nedbrytning av rester av gentamicin vet man emellertid att fett och muskler (förutom muskler vid injektionsstället) inte är begränsande vävnader. Studien omfattade 6–7 månader gamla idisslande kalvar. Grupper om 4 djur behandlades med dosen 4 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme i 3 dagar och slaktades dag 80, 100, 130 och 170 efter den sista administreringen. Njurar, lever och injektionsställe (centrum och omgivande vävnad) analyserades med en validerad HPLC-MS/MS-metod. Analysen av resultaten för varje vävnadstyp leder till en längsta karenstid på 192 dagar, relaterat till nedbrytning av rests substanser i levern och beräknad med den statistiska metoden.

Ytterligare en studie på kalvar lämnades in avseende produkten Vetrigen (innehavare av godkännande för försäljning: Ceva Sante Animale), men följde inte god laboratoriesed (GLP). Studien omfattade icke-idisslande djur som vägde 50–60 kg. Grupper om endast 3 djur behandlades med dosen 4 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme i 4,5 dagar (9 injektioner) och slaktades dag 15 och 60 efter den sista administreringen. Njurar, lever, fett, muskler och injektionsställe, utan något kontrollprov från omgivande vävnad, analyserades med en mikrobiologisk metod som saknar adekvata valideringsdata. Vid den sista tidpunkten för slakt, dvs. dag 60, låg restmängderna under MRL i lever och njurar, men ingen bestämd slutsats kan dras vad gäller fett, muskler och i synnerhet injektionsstället, eftersom känslighetsgränsen för dessa var två gånger MRL-värdet. Någon karenstid kan inte fastställas från denna studie.

En studie som följde GLP, utförd på Genta-ject 10 % (innehavare av godkännande för försäljning: Dopharma), redovisades. Studien uppfyllde gällande standarder, även om analysmetoden var mikrobiologisk och inget prov togs på vävnaden runt injektionsstället (å andra sidan analyserades två injektionsställen per djur, ett på vardera sidan). Den mikrobiologiska analysen var tillräckligt validerad. Studien omfattade icke-idisslande kalvar omkring 3 månader gamla, som uppgavs ha utfodrats med fast föda under studien. Grupper om 4 djur behandlades med dosen 2 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme i 3 dagar och slaktades dag 76, 90, 104 och 126 efter den sista administreringen. Njurar, lever,

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

muskler, fett och injektionsställe analyserades. Den statistiska metoden kunde inte tillämpas eftersom, liksom för alla vävnader avsedda som livsmedel, antalet datapunkter var otillräckligt. Den alternativa metoden, tillämpad på data från njurarna och med 10 % säkerhetsmarginal, leder till en karenstid på 139 dagar.

Produkterna Forticine Solution 1 % och 4 % (innehavare av godkännande för försäljning: Vetoquinol), undersöktes i en huvudstudie där man inriktade sig på njurar, lever och muskler och använde 1 %-lösningen, samt en bekräftande studie där man använde 4 %-lösningen, efter påvisad plasmabioekvivalens med 1 %-styrkan, och där endast injektionsstället analyserades. Båda studierna omfattade kalvar som var högst 1,5 månader gamla, och antagligen inte idisslande. Studierna var antingen inte i enlighet med god laboratorised (GLP) eller också var deras status okänd.

I huvudstudien var den administrerade dosen 4 mg/kg kroppsvikt en gång, följt av tre injektioner på 2 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme. Den analytiska metoden var vätske-vätskekromatografi med fluorometrisk detektion men data som visade metodens validitet var inte tillgängliga då endast 3 av de 4 rekommenderade markörrestsubstanserna mättes. Studien omfattade endast två djur per slakttillfälle (14 timmar, 7 dagar, 14 dagar, 28 dagar). På grund av oklar LLOQ som kanske är högre än respektive MRL-värde, kan inga slutsatser dras om restsubstanser i muskler och lever. I njurarna låg samtliga resthalter under gällande MRL-värde vid den sista tidpunkten, dvs. 28 dagar efter den sista administreringen, även om de låg relativt nära MRL-värdet (680 och 700 µg/kg). Någon karenstid kan inte fastställas från denna studie.

I den bekräftande studien på injektionsstället togs inga kontrollprover på den omgivande vävnaden, men 3 injektionsställen per djur användes, hos 6 djur. Dosen var 3 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme i 3 dagar. Analysmetoden var en bakteriologisk analys som saknade adekvata valideringsdata, med en LLOQ på 100 µg/kg, dvs. dubbelt så hög som gällande MRL-värde (50 µg/kg för muskler). Studien kan därför inte användas för att påvisa en säker karenstid, trots att man inte uppmätte några restvärden som låg över känslighetsgränsen på 100 µg/kg.

Ytterligare en GLP-studie som gällde både nötkreatur och svin utfördes med Gentamicin 40 mg/ml injektionsvätska, lösning (innehavare av godkännande för försäljning: Vetprom), där man använde en enzymlänkad immunanalys som analysmetod. Den fullständiga studierapporten lämnades inte in utan endast en sammanfattning. Fullständiga valideringsdata finns inte tillgängliga. Nedbrytningen av restsubstanser mättes endast i njurar och lever. Anmärkningsvärt nog analyserades inte injektionsstället. Endast två djur analyserades per slakttillfälle. Studien utfördes på idisslande nötkreatur (350–380 kg). Administrerad dos var 4 mg/kg kroppsvikt med 12 timmars intervall det första dygnet, sedan med 24 timmars intervall till och med dygn 5. Grupper av nötkreatur slaktades 60, 70, 80 och 90 dagar efter den sista administreringen. Restsubstanser i både njurar och lever låg under MRL-värdet dag 80. Med tanke på studiens brister kan man emellertid inte sluta sig till någon tillförlitlig karenstid från denna studie.

I rapporter från prövningen inför förnyelse, som prövats av behörig myndighet i Belgien, fanns en studie som understödde karenstiden för Genta-kel 5 % till kalvar (innehavare av godkännande för försäljning: Kela). Ingen fullständig studierapport eller valideringsrapport över analysmetoden finns tillgänglig. Studiens GLP-status är inte känt. Studien omfattade icke-idisslande kalvar 8–11 veckor gamla, som fick gentamicin 3 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen i 3 dagar i följd. Djuren slaktades 4, 11, 20 och 89 dagar efter den sista administreringen, i grupper om 4 till 5 djur. Njurar, lever, fett, muskler och injektionsställe (utan något kontrollprov från omgivande vävnad) analyserades avseende nedbrytning av restsubstanser med en LC-MS/MS-metod. Vid den sista tidpunkten, dvs. dag 89, kunde restmängder över MRL-värdet fortfarande uppmätas i levern (2 av 5 prover). Användning av den statistiska metoden för bedömning av leverdata anses inte lämplig eftersom antagandet om homoskedasticitet inte är uppfyllt. För övriga vävnader kan den alternativa metoden användas. Dock,

med tanke på restmängderna över MRL-värdet i levern dag 89 och givet att varken en fullständig studierapport eller en valideringsrapport för analysmetoden finns tillgänglig kan man inte sluta sig till någon karenstid från denna studie.

Karenstider för kött och inälvor från nötkreatur

För nötkreatur kan totalt sett tre studier användas för att fastställa följande karenstider: 103 dagar för Aagent 50 mg/ml (innehavare av godkännande för försäljning: Fatro), 192 dagar för Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetesan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml och Purmicina 40 mg/ml (innehavare av godkännande för försäljning: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven och Cenavisa), samt 139 dagar för Genta-ject 10 % (innehavare av godkännande för försäljning: Dopharma).

Det är inte lämpligt att lägga ihop alla data om rests substanser för att beräkna en generell karenstid för samtliga produkter eftersom olika doseringsregimer användes i studierna.

Karenstiderna 103, 192 och 139 dagar bedöms vara lämpliga att använda för ovan nämnda specifika produkter som använts i de respektive studierna, i den mån den rekommenderade doseringsregimen är identisk med den som användes i den relevanta studien eller är en lägre eller lika stor dos, angivet som total exponering.

För de produkter som nämns i ovanstående stycke som har maximala rekommenderade doser som överskrider de doser som användes i motsvarande rests substansstudier, ska den längsta karenstid som beräknades direkt med hjälp av rests substansdata, dvs. 192 dagar, användas, förutsatt att den totala dosen som rekommenderas i produktresumén inte överskrider den totala dos som administrerades i studien och gav upphov till denna karenstid (dvs. 24 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt).

För produkter där den rekommenderade doseringsregimen inte ingick i studien av nedbrytningen av rests substanser, eller för produkter där inga data har erhållits, ska den längsta karenstid som beräknats direkt från data om nedbrytning av rests substanser gälla, dvs. 192 dagar. Detta avser en doseringsregim på 4 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme i 3 dagar och en injektionsvolym på 20 ml vid koncentrationen 40 mg/ml. Denna karenstid kan anses vara tillräcklig för att täcka sådana skillnader i produkternas sammansättning som skulle kunna inverka på nedbrytningen av rests substanser. Sådan inverkan hålls sannolikt på en begränsad nivå med tanke på de produktsammansättningar som förekommer, med den mycket långvariga nedbrytningsperioden och att alla produkter som berörs av detta hänskjutningsärende är vattenlösningar. Karenstiden på 192 dagar kan inte tillämpas för produkter vars totala rekommenderade dos överskrider dosen som användes i rests substansstudien, dvs. 24 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt.

För produkter där den totala dosen överskrider den för vilka det finns tillförlitliga restvärden (dvs. för produkter som administrerats i totaldoser över 24 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt hos nötkreatur) godkände CVMP att karenstiderna extrapoleras baserat på farmakokinetiska principer. Detta är inte en standardmetod och omnämns inte i CVMP:s vägledning. När det gäller detta hänskjutningsförfarande, där produkterna redan är godkända och begränsade data om nedbrytning av rests substanser finns tillgängliga, ansågs denna pragmatiska metod emellertid vara ett godtagbart sätt att kunna fortsätta använda läkemedlen och samtidigt garantera säkerheten för konsumenterna. Den farmakokinetiska metoden använder de observerade terminala halveringstiderna för nedbrytning i vävnaderna, den karenstid som fastställts baserat på data, samt den dos som ska administreras, för att beräkna karenstider med hjälp av följande formel:

$$WP_{ny} = WP_{fg} + \{ \log_2(D_{ny}/D_{fg}) \times T_{1/2}(\text{slutfas}) \} \text{avrundning uppåt}$$

Där: WP_{ny} är karenstiden för den produkt för vilken en karenstid ska beräknas; WP_{fg} är den karenstid för produkten från vilken extrapolering föreslås; D_{ny} är den dos av produkten för vilken en karenstid

ska beräknas; D_{fg} är den dos av produkten från vilken extrapolering föreslås; $T_{1/2}$ (slutfas) är den terminala halveringstiden.

Denna beräkningsmetod kan användas under förutsättning att nedbrytningskinetiken är linjär och att, när restvärdena understiger MRL-värdena, distributionen i vävnaden är fullständig. Genomsnittlig halveringstid beräknas till 20,41 dagar. Metoden ger en rekommenderad extrapolerad karenstid på 214 dagar baserat på maximal rekommenderad total dos för de flesta av de berörda produkterna, dvs. 50 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt. Endast en produkt (Gentamicin Bremer Pharma, godkänd i Lettland, innehavare av godkännande för försäljning: Bremer Pharma) rekommenderar en högre total dos på 80 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt. I detta fall rekommenderas en extrapolerad karenstid på 228 dagar.

Det bör betonas att den använda metoden för extrapolering är en pragmatisk metod som syftar till att man ska kunna fortsätta använda läkemedlen samtidigt som konsumenternas säkerhet garanteras. Det ska inte förnekas att det finns vissa osäkerheter i uppgifterna om terminal halveringstid och doslinjäritet för nedbrytningskinetiken, båda villkor som måste vara uppfyllda för korrekt användning av extrapolering. Syftet är att bedöma de produkter som berörs av detta förfarande som har en hög maximal rekommenderad dos och för vilka ingen karenstid kan bestämmas på konventionellt sätt baserat på data om rests substanser. För produkter för vilka den maximala rekommenderade dosen är mindre än den som gav störst mängd rests substans i studierna (24 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt) anses inte denna extrapoleringsmetod vara lämplig eftersom användning av den längsta beräknade karenstiden innebär att man lägger till en generell säkerhetsmarginal för att kompensera för avsaknaden av specifika och adekvata data.

Några av de berörda produkterna kan användas till äldre djur än de som användes i studierna. Det leder till större totala injektionsvolym och kan medföra en lägsta nedbrytningshastighet på grund av det lägre yta/volym-förhållandet för bolusdoser på injektionsstället. Karenstider kan därför inte extrapoleras för högre injektionsvolym än de som användes i studierna. Med hänsyn tagen till samtliga data verkar det dock som om, åtminstone för en injektionsvolym på upp till 20 ml till kalvar, injektionsstället inte är den begränsande vävnaden. Risken för konsumenterna vid högre injektionsvolym kan därför anses vara fortsatt låg.

Karenstiden på 192 dagar fastställdes hos idisslande djur, men kommittén anser att den även kan gälla för icke-idisslande kalvar. De berörda produkterna är faktiskt avsedda för parenteral injektion och någon påverkan av matsmältningen är därför sannolikt begränsad. Jämförelserna av studierna av Aagent 50 mg/ml injektionsvätska, lösning (innehavare av godkännande för försäljning: Fatro) och Genta-ject 10 % (innehavare av godkännande för försäljning: Dopharma) visar dessutom att nedbrytningen av rests substanser inte går långsammare hos mycket unga djur, eftersom karenstiden är kortare (103 dagar) för kalvar yngre än en månad som får mjölkersättning och tilläggsfoder i form av fast föda, än för äldre kalvar som får fast föda. Detta bekräftas i viss utsträckning av den snabba nedbrytningen som observerades med Forticine Solution 1 % (innehavare av godkännande för försäljning: Vetoquinol), som också utfördes på unga kalvar som utfordrades med mjölkersättning. Dessutom är nedbrytningstiden för gentamicinrester lång och omfattar i de flesta fall en period där djuren åtminstone delvis idisslar.

Nedbrytning av rests substanser i kött och inälvor från svin

I alla studier av nedbrytning av rests substanser som redovisades användes gentamicin i form av en injicerbar vattenlösning och administrerades intramuskulärt.

En studie som gäller produkten Aagent 50 mg/ml injektionsvätska, lösning (innehavare av godkännande för försäljning: Fatro) finns tillgänglig. Denna studie på smågrisar följer god laboratoriesed (GLP) och dess utformning följer gällande standard. Smågrisarna var yngre än 1 månad. Grupper om 5 djur behandlades med dosen 4 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen i 3 dagar och

slaktades dag 30, 40, 50 och 60 efter den sista administreringen. Njurar, lever, hud+fett, muskler och injektionsställe (centrum och omgivande) analyserades med en validerad HPLC-MS/MS-metod. Analysen av resultaten för varje vävnadstyp leder till en längsta karenstid på 66 dagar, relaterat till nedbrytning av rests substanser i hud+fett och på injektionsstället och beräknad med den alternativa beräkningsmetoden.

Produkten Aagent 50 mg/ml injektionsvätska, lösning, testades också i nedbrytningsstudier på vuxna svin. Studien följer god laboratoriesed (GLP). Den bedöms av innehavaren av godkännande för försäljning (Fatro) som en preliminär studie. Inget kontrollprov från området runt injektionsstället analyserades. Inget kombinerat hud+fett-prov analyserades eftersom endast prov på fettvävnad togs. Den uppmätta rests substansen, gentamicin, var inte markörrestsubstans och LLOQ för HPLC-MS/MS-metoden var densamma som MRL-värdet för muskler och fett. Inga stabilitetsdata redovisades. Grupper om 4 vuxna svin fick en dos på 4 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen i 5 dagar och slaktades 7, 21, 35 och 49 dagar efter den sista administreringen. Njurar, lever, fett, muskler och injektionsställe analyserades. Dag 49, som var den sista provtagningsdagen, översteg resthalterna i njurar och lever MRL-värdet i samtliga prover. Några värden uppgick till mer än 2 ggr MRL-värdet i njurar och mer än 3 ggr MRL-värdet i lever. I ett prov från injektionsstället var koncentrationen dag 49 fortfarande något högre än MRL-värdet. Ingen tillförlitlig karenstid kan därför fastställas med utgångspunkt i dessa data.

Ytterligare en studie på svin har gjorts avseende produkten Vetrigen (innehavare av godkännande för försäljning: Ceva Sante Animale). Studien följer inte god laboratoriesed (GLP). Studien avser djur som vägde 23–27 kg. Grupper om endast 3 djur behandlades med dosen 4 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme i 4,5 dagar (9 injektioner) och slaktades dag 15 och 60 efter den sista administreringen. Njurar, lever, fett, muskler och injektionsställe, utan något kontrollprov från omgivande vävnad, analyserades med en mikrobiologisk metod som saknar adekvata valideringsdata. Vid den sista tidpunkten för slakt, dvs. dag 60, låg restmängderna under MRL i lever och njurar, men ingen bestämd slutsats kan dras vad gäller fett, muskler och i synnerhet injektionsstället, eftersom den relaterade känslighetsgränsen var två gånger MRL-värdet. Någon tillförlitlig karenstid kan inte fastställas från denna studie.

En studie utförd med Gentavall 5 mg/ml (innehavare av godkännande för försäljning: Mevet), följde inte GLP (en anmärkningsvärt låg dos på 5 mg per djur administrerades en gång till nyfödda smågrisar (3–5 dagar gamla)). I övrigt kan den anses uppfylla gällande standarder, även om muskler (förutom på injektionsstället) och fett inte analyserades. Detta kan godkännas eftersom dessa vävnader inte är begränsande vad gäller nedbrytning av gentamicinrester. En validerad HPLC-MS/MS-metod användes. Grupper om 4 djur slaktades 40, 45 och 50 dagar efter den sista administreringen. Njurar, lever och injektionsställe analyserades. På grund av djurens storlek kunde inte några kontrollprover tas på vävnaden runt injektionsstället. Som förväntat med tanke på den givna dosen sker nedbrytningen snabbt i alla vävnader och halten låg under MRL-värdet vid den första mätningen, dvs. dag 40. Karenstiden som erhålls från dessa data är 44 dagar för smågrisar, baserat på den alternativa metoden med 10 % säkerhetsmarginal och gällande en engångsdos på 5 mg/djur.

En GLP-studie på både nötkreatur och svin utfördes med Gentamicin 40 mg/ml injektionsvätska, lösning (innehavare av godkännande för försäljning: Vetprom), där man använde en enzymlänkad immunanalys som analysmetod. Den fullständiga studierapporten lämnades inte in utan endast en sammanfattning. Fullständiga valideringsdata finns inte tillgängliga. Nedbrytningen av rests substanser följdes endast upp i njurar och lever. Anmärkningsvärt nog analyserades inte injektionsstället. Endast två djur analyserades per slakttillfälle. Studien utfördes på idisslande nötkreatur (350–380 kg) och på svin (35–40 kg). Administrerad dos var 4 mg/kg kroppsvikt med 12 timmars intervall det första dygnet, sedan med 24 timmars intervall till och med dygn 5. Grupper av svin slaktades 14, 28, 35 och 40 dagar efter den sista administreringen. Mängden rests substans i både njurar och lever låg under MRL-värdet dag 28. Med tanke på studiens brister kunde man emellertid inte sluta sig till någon tillförlitlig karenstid från denna studie.

I rapporter från prövningen inför förnyelse, som gjorts av behörig myndighet i Belgien, fanns två studier som understödde karenstiderna för Genta-kel 5 % (innehavare av godkännande för försäljning: Kela), respektive Gentaveto-5 till kalvar (innehavare av godkännande för försäljning: VMD). Ingen fullständig rapport finns för studien med Genta-kel 5 %, medan en fullständig rapport inlämnades för studien med Gentaveto-5.

I studien där Genta-kel 5 % (innehavare av godkännande för försäljning: Kela) gavs till smågrisar användes en dos på 3 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen. Behandlingstidens längd kunde inte utläsas. Grupper om 4 till 5 djur slaktades 3, 10, 17, 27, 67 och 89 dagar efter den sista administreringen. Njurar, lever, fett, muskler och injektionsställe (utan prov från omgivande vävnad) analyserades med en validerad LC-MS/MS-metod. Resultatet för fettvävnad är dock inte tillgängligt. Ingen karenstid kan fastställas från denna studie eftersom resthalter överstigande MRL-värdet uppmättes i samtliga vävnader för vilka adekvata data var tillgängliga vid den sista tidpunkten, dvs. 89 dagar efter den sista administreringen.

Studien av Gentaveto-5 (innehavare av godkännande för försäljning: VMD) utfördes på svin som vägde mellan 3,75 och 8 kg och fick dosen 5 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme i 5 dagar. Grupper om 5 djur slaktades 14, 42, 70 och 112 dagar efter den sista administreringen. Njurar, lever, hud+fett och injektionsställen analyserades avseende nedbrytning av rests substanser, med en validerad LC-MS/MS-metod. Inga kontrollprover på vävnaden runt injektionsstället togs men två ställen per djur analyserades och injektionsställena ansågs vara tillräckligt nära varandra. Dag 112 efter den sista injektionen, den sista tidpunkten, låg samtliga koncentrationer under MRL-värdet. Den godkända karenstiden på 146 dagar fastställdes med den alternativa metoden och en säkerhetsmarginal på 30 % och kan anses vara säker för konsumenterna.

Karenstider för svin

För djurslaget svin fanns tre studier från vilka en tillräckligt tillförlitlig karenstid kunde fastställas. Detta är de studier som utförts med produkterna Gentavall 5 mg/ml (innehavare av godkännande för försäljning: Mevet), Aagent 50 mg/ml injektionsvätska, lösning (innehavare av godkännande för försäljning: Fatro), och Gentaveto-5 (innehavare av godkännande för försäljning: VMD). Karenstiderna är 44, 66 respektive 146 dagar. De avser inte samma dosering.

Det bör observeras att karenstiden på 44 dagar för smågrisar baserat på studien med Gentavall 5 mg/ml (innehavare av godkännande för försäljning: Mevet) gäller för ett specifikt användningsförhållande (en enkeldos om 5 mg till nyfödda).

Karenstiderna 44, 66 och 146 dagar bedöms kunna tillämpas för ovan nämnda produkter som användes i de respektive studierna, i den mån den rekommenderade doseringsregimen är identisk med den som användes i den relevanta studien, eller uppgår till en lägre eller lika stor dos, angivet som total exponering.

För de produkter som nämns i ovanstående stycke som har maximala rekommenderade doser som överskrider de doser som användes i motsvarande rests substansstudier, ska den längsta karenstid som beräknades direkt med hjälp av rests substansdata, dvs. 146 dagar, användas. Detta gäller under förutsättning att den totala dos som anges i produktresumén inte överstiger den totala dos som administrerades i studien och som utgör grunden till denna karenstid (dvs. 50 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt).

Karenstiden på 146 dagar kan också tillämpas på andra produkter, under förutsättning att den totala dos som rekommenderas inte överstiger den totala dos som administrerades i motsvarande studie (50 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt). Den dos som användes i den relevanta studien (50 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt) synes täcka samtliga nuvarande rekommenderade dosregimer. Denna längsta karenstid bör i tillräcklig grad täcka eventuella effekter av olika

produktsammansättningar. Grundat på de tillgängliga produktsammansättningarna verkar det onekligen som om produkterna har mycket likartade sammansättningar, även vad gäller vanliga konserveringsmedel och buffertsystem vilka sannolikt inte påverkar absorptionshastigheten och förekommer i mycket låga relativa mängder. Dessutom är nedbrytningstiden mycket lång och alla produkter som berörs av detta hänskjutningsärende är vattenlösningar.

När det gäller svin gäller samtliga fastställda karenstider en maximal injicerad volym på 1 ml med koncentrationen 50 mg/ml, och kan inte direkt extrapoleras varken till större volymer eller större doser per injektionsställe. Därför ska injektionsvolymen begränsas till högst 1 ml per injektionsställe, eller till 50 mg gentamicin per injektionsställe för produkter med en styrka som överstiger 50 mg gentamicin per ml.

Uppgifter om nedbrytning av restsubstanser i komjölk

Det enda värdet för nedbrytning av restvärden i komjölk gäller Aagent 50 mg/ml injektionsvätska, lösning (innehavare av godkännande för försäljning: Fatro). Dock är denna produkt inte godkänd för användning till lakterande kor. Studien anses av innehavaren av godkännandet för försäljning vara en pilotstudie och omfattar endast 8 djur. Den uppmätta restsubstansen (gentamicin) motsvarade inte den fastställda markörrestsubstansen och tillgängliga data är inte tillräckliga för att verifiera validiteten hos den analytiska HPLC-MS/MS-metoden. Den dos som administrerades var 4 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen i 5 dagar. Restvärden i mjölk bestämdes 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 och 96 timmar efter den sista administreringen. Det ringa antalet djur och datapunkter tillät inte någon analys av resultaten med användning av de statistiska metoderna TTSC (tid till säker koncentration) eller SCLR (säker koncentration, baserat på linjär regression och inräknat värden under kvantifieringsgränsen), i enlighet med CVMP:s vägledning för bestämning av karenstider för mjölk (EMA/CVMP/473/98)³. SCPM-metoden (säker koncentration, baserat på data per tidpunkt, inräknat värden under kvantifieringsgränsen) resulterade i en beräknad karenstid på 72 timmar. Det motsvarar de första tidpunkter då alla koncentrationer ligger under MRL-värdet, även om restsubstanserna låg under MRL hos 7 av 8 djur 48 timmar efter den sista administreringen. Totalt sett ansågs uppgifterna i denna studie inte vara tillräckliga för att beräkna en karenstid för mjölk.

I den studie av restsubstanser i mjölk som beskrivs i CVMP:s EPMAR för gentamicin (EMA/CVMP/619817/2015)⁴, behandlades 5 lakterande kor med upprepade intramuskulära doser på 4 mg gentamicin per kg kroppsvikt och dag i 3 dagar. Prover på mjölk togs i upp till 90 timmar efter den sista administreringen. Rester av gentamicin i vävnad för konsumtion och i mjölk bestämdes genom en mikrobiologisk analys med en kvantifieringsgräns på 50 µg/kg (1/2 MRL). Inga antimikrobiella aktiva restsubstanser kunde uppmätas i något av mjölkproverna, vilket visar att nedbrytningen generellt sker mycket snabbt.

För att inta en pragmatisk hållning som medger fortsatt användning av produkten till lakterande kor samtidigt som konsumentssäkerheten tryggas, anses det lämpligt att tillämpa den längsta karenstiden för mjölk som för närvarande är godkänd, dvs. 7 dagar, för alla produkter avsedda för lakterande kor. Denna karenstid har en bred säkerhetsmarginal med tanke på tillgängliga data.

Allmänna överväganden

Baserat på den information som lämnats till CVMP verkar det finnas flera produkter som har otydliga doseringsanvisningar i produktinformationen. Varje nationell behörig myndighet ansvarar för att tillämpa de rekommendationer som ges i detta yttrande baserat på den rekommenderade maximala

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

dos som godkänts i produktresumén och att vidta åtgärder om rekommendationerna i produktinformationen är svårtolkade.

Den intravenösa administreringen anses sannolikt inte leda till högre restvärden än den intramuskulära, varför karenstider som beräknats med utgångspunkt i subkutan administrering även kan rekommenderas för intravenös administrering. Dock ska subkutan administrering inte längre rekommenderas till nötkreatur och svin eftersom nedbrytningskinetiken vid injektionsstället fortfarande inte är känd och kan vara en begränsande faktor.

Samma motivering som ligger till grund för karenstiderna för produkter som innehåller enbart gentamicin som aktiv substans kan även tillämpas för gentamicin i kombination med trimetoprim och sulfadimetoxin. Eftersom gentamicin finns kvar i vävnaderna betydligt längre än andra substanser i kombinationsprodukterna och med tanke på de karenstider som vanligen är godkända för produkter som innehåller trimetoprim eller sulfonamider, finns det ingen anledning att förvänta sig någon långvarig effekt på restmängderna orsakad av interaktion.

Slutligen leder en upprepad behandlingskur inom en viss tidsperiod högst sannolikt till ackumulering av gentamicinrester i lever, njurar och möjligen också på injektionsställena hos de behandlade djuren. Det ska därför klart anges i produktinformationen att upprepade behandlingskurer under karenstiden måste undvikas.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Kvalitet, säkerhet för djurarten, användarsäkerhet, miljörisker och effektivitet bedömdes inte i detta hänskjutningsärende.

Karenstiderna för nötkreatur (kött och mjölk) och svin ska ändras enligt rekommendationerna för att säkerställa konsumenternas säkerhet.

Subkutan administrering ska inte längre rekommenderas till nötkreatur och svin eftersom nedbrytningskinetiken vid injektionsstället fortfarande inte är känd och kan vara begränsande.

En varning ska läggas till i produktinformationen om att upprepade behandlingskurer under karenstiden måste undvikas.

Det totala nytta-riskförhållandet för produkterna som omfattas av detta förfarande ansågs vara positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna införs i produktinformationen (se bilaga III).

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- Baserat på data om nedbrytning av rests substanser hos nötkreatur och svin ansåg CVMP att karenstiderna för nötkreatur (kött och mjölk) och svin ska ändras för att garantera konsumenternas säkerhet.
- Eftersom inga data om nedbrytning av rests substanser vid subkutan administrering finns ansåg CVMP att subkutan administrering till nötkreatur och svin ska strykas från produktinformationen.
- Upprepad behandlingskur inom en viss tidsperiod leder högst sannolikt till ackumulering av gentamicinrester i lever, njurar och möjligen också på injektionsställena hos de behandlade djuren. CVMP ansåg därför att en varning ska läggas till i produktinformationen om att upprepade behandlingskurer under karenstiden måste undvikas.

- CVMP ansåg att det totala nytta-riskförhållandet för produkterna som omfattas av detta förfarande fortfarande är positivt, förutsatt att ändringar införs i produktinformationen.

CVMP har rekommenderat ändringar i godkännandena för försäljning för veterinärmedicinska läkemedel innehållande gentamicin i form av injektionsvätska, lösning, avsedda för administrering till nötkreatur och svin (se bilaga I) i syfte att ändra produktresuméer, märkning och bipacksedlar i linje med rekommenderade ändringar i produktinformationen, så som beskrivs i bilaga III.

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktresumé, märkning och bipacksedel

A. För Aagent 50 mg/ml, listat i bilaga I (innehavare av godkännande för försäljning: Fatro S.p.A.)

Om den högsta totala dos som rekommenderas i produktinformationen inte överstiger 12 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt till nötkreatur och svin, ska nedanstående ordalydelse användas:

Produktresumé

4.9 Dos och administreringsätt

Stryk i tillämpliga fall all text som rör subkutan användning till kalvar och smågrisar.

Administrera högst 1 ml per injektionsställe till svin.

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

4.11 Karenstid(er)

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingskuror under karenstiden undvikas.

Kalvar

Intramuskulär eller intravenös användning: kött och inälvor: 103 dagar.

Smågrisar

Kött och inälvor: 66 dagar.

Märkning:

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Stryk i tillämpliga fall all text som rör subkutan användning till kalvar och smågrisar.

8. KARENSTID

Kalvar

I.m., i.v.: kött och inälvor: 103 dagar.

Smågrisar

Kött och inälvor: 66 dagar.

Bipacksedel:

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Stryk i tillämpliga fall all text som rör subkutan användning till kalvar och smågrisar.

Administrera högst 1 ml per injektionsställe till svin.

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

10. KARENSTID

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingskuror under karenstiden undvikas.

Kalvar

Intramuskulär eller intravenös användning: kött och inälvor: 103 dagar.

Smågrisar

Kött och inälvor: 66 dagar.

B. För Genta-ject 10 %, listat i bilaga I (innehavare av godkännande för försäljning: Dopharma Research B.V.)

Om användning till nötkreatur och/eller svin redan är godkänd och under förutsättning att den högsta totala dos som rekommenderas i produktinformationen inte överstiger 12 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt till nötkreatur och 50 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt till svin, ska nedanstående ordalydelse användas för respektive djurslag:

Produktresumé

4.9 Dos och administreringsätt

Stryk i tillämpliga fall all text som rör subkutan användning till nötkreatur och svin.

Administrera högst 50 mg gentamicin per injektionsställe till svin.

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

4.11 Karenstid(er)

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingskuror under karenstiden undvikas.

Nötkreatur

Intramuskulär eller intravenös användning: kött och inälvor: 139 dagar.

Svin

Kött och inälvor: 146 dagar.

Märkning:

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

Stryk i tillämpliga fall all text som rör subkutan användning till nötkreatur och svin.

8. KARENSTID

Nötkreatur

I.m., i.v.: kött och inälvor: 139 dagar.

Svin

Kött och inälvor: 146 dagar.

Bipacksedel:

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Stryk i tillämpliga fall all text som rör subkutan användning till nötkreatur och svin.

Administrera högst 50 mg gentamicin per injektionsställe till svin.

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

10. KARENSTID

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingsskurer under karenstiden undvikas.

Nötkreatur

Intramuskulär eller intravenös användning: kött och inälvor: 139 dagar.

Svin

Kött och inälvor: 146 dagar.

C. För Gentavall 5 mg/ml, listat i bilaga I (innehavare av godkännande för försäljning: Mevet S.A.U.)

Om den högsta totala dos som rekommenderas i produktinformationen inte överstiger 5 mg gentamicinbas per djur till svin, ska nedanstående ordalydelse användas:

Produktresumé

4.11 Karenstid(er)

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingsskurer under karenstiden undvikas.

Smågrisar

Kött och inälvor: 44 dagar.

Märkning:

8. KARENSTID

Smågrisar

Kött och inälvor: 44 dagar.

Bipacksedel:

10. KARENSTID

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepad användning under karenstiden undvikas.

Smågrisar

Kött och inälvor: 44 dagar.

D. För Gentaveto-5, (50 mg/ml) listat i bilaga I (innehavare av godkännande för försäljning: V.M.D. n.v.)

Om den högsta totala dos som rekommenderas i produktinformationen inte överstiger 50 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt till svin, ska nedanstående ordalydelse användas:

Produktresumé

4.9 Dos och administreringsätt

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

Administrera högst 1 ml per injektionsställe till svin.

4.11 Karenstid(er)

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingskuror under karenstiden undvikas.

Svin

Kött och inälvor: 146 dagar.

Märkning:

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

8. KARENSTID

Svin

Kött och inälvor: 146 dagar.

Bipacksedel:

8. DOSERING FÖR VARJE DJURLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

Administrera högst 1 ml per injektionsställe till svin.

10. KARENSTID

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingskuror under karenstiden undvikas.

Svin

Kött och inälvor: 146 dagar.

E. För Gentamicin Bremer Pharma, listat i bilaga I (innehavare av godkännande för försäljning: Bremer Pharma GmbH)

Om den högsta totala dos som rekommenderas i produktinformationen är högst 80 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt till nötkreatur, ska nedanstående ordalydelse användas:

Produktresumé

4.9 Dos och administreringsätt

Stryk i tillämpliga fall all text om subkutan användning till nötkreatur.

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

4.11 Karenstid(er)

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingskuror under karenstiden undvikas.

Nötkreatur

Intramuskulär eller intravenös användning: kött och inälvor: 228 dagar.

Märkning:

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

Stryk i tillämpliga fall all text om subkutan användning till nötkreatur.

8. KARENSTID

Nötkreatur

I.m., i.v.: kött och inälvor: 228 dagar.

Bipacksedel:

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Stryk i tillämpliga fall all text om subkutan användning till nötkreatur.

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

10. KARENSTID

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingskuror under karenstiden undvikas.

Nötkreatur

Intramuskulär eller intravenös användning: kött och inälvor: 228 dagar.

F. För alla övriga produkter listade i bilaga I för vilka den högsta totala dos som rekommenderas inte överstiger 24 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt till nötkreatur och 50 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt till svin

Om användning till nötkreatur och/eller svin redan är godkänd och under förutsättning att den högsta totala gentamicindos som rekommenderas i produktinformationen inte överstiger 24 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt till nötkreatur och 50 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt till svin, ska nedanstående ordalydelse användas för respektive djurslag:

Produktresumé

4.9 Dos och administreringsätt

Stryk i tillämpliga fall all text som rör subkutan användning till nötkreatur och svin.

För produkter med en styrka på högst 50 mg gentamicin per ml: Administrera högst 1 ml per injektionsställe till svin.

För produkter med en styrka som överstiger 50 mg gentamicin per ml: Administrera högst 50 mg gentamicin per injektionsställe till svin.

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

4.11 Karenstid(er)

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingskuror under karenstiden undvikas.

Nötkreatur

Intramuskulär eller intravenös användning: kött och inälvor: 192 dagar.

Svin

Kött och inälvor: 146 dagar.

Märkning:

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

Stryk i tillämpliga fall all text som rör subkutan användning till nötkreatur och svin.

8. KARENSTID

Nötkreatur

I.m., i.v.: kött och inälvor: 192 dagar.

Svin

Kött och inälvor: 146 dagar.

Bipacksedel:

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Stryk i tillämpliga fall all text som rör subkutan användning till nötkreatur och svin.

För produkter med en styrka på högst 50 mg gentamicin per ml: Administrera högst 1 ml per injektionsställe till svin.

För produkter med en styrka som överstiger 50 mg gentamicin per ml: Administrera högst 50 mg gentamicin per injektionsställe till svin.

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

10. KARENSTID

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingskuror under karenstiden undvikas.

Nötkreatur

Intramuskulär eller intravenös användning: kött och inälvor: 192 dagar.

Svin

Kött och inälvor: 146 dagar.

G. För produkter listade i bilaga I för vilka den högsta totala dos som rekommenderas ligger mellan 24 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt och 50 mg gentamicinbas per kg kroppsvikt till nötkreatur

Produktresumé

4.9 Dos och administreringsätt

Stryk i tillämpliga fall all text om subkutan användning till nötkreatur.

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

4.11 Karenstid(er)

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingskuror under karenstiden undvikas.

Nötkreatur

Intramuskulär eller intravenös användning: kött och inälvor: 214 dagar.

Märkning:

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

Stryk i tillämpliga fall all text om subkutan användning till nötkreatur.

8. KARENSTID

Nötkreatur

I.m., i.v.: kött och inälvor: 214 dagar.

Bipacksedel:

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Stryk i tillämpliga fall all text om subkutan användning till nötkreatur.

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

10. KARENSTID

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingskuror under karenstiden undvikas.

Nötkreatur

Intramuskulär eller intravenös användning: kött och inälvor: 214 dagar.

H. För produkter listade i bilaga I för vilka användning till lakterande kor redan är godkänd

Produktresumé

4.9 Dos och administreringsätt

Stryk i tillämpliga fall all text om subkutan användning till nötkreatur.

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

4.11 Karenstid(er)

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingskuror under karenstiden undvikas.

Nötkreatur

Intramuskulär eller intravenös användning:

Kött och inälvor: *enligt rekommendation i relevanta avsnitt i bilaga III ovan.*

Mjölk: 7 dagar.

Märkning:

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

Stryk i tillämpliga fall all text om subkutan användning till nötkreatur.

8. KARENSTID

Nötkreatur

I.m., i.v.:

Kött och inälvor: *enligt rekommendation i relevanta avsnitt i bilaga III ovan.*

Mjölk: 7 dagar.

Bipacksedel:

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Stryk i tillämpliga fall all text om subkutan användning till nötkreatur.

Vid upprepade injektioner ska dessa ges på olika injektionsställen.

10. KARENSTID

På grund av ackumulering av gentamicin i lever, njurar och på injektionsstället måste upprepade behandlingskuror under karenstiden undvikas.

Nötkreatur

Intramuskulär eller intravenös användning:

Kött och inälvor: *enligt rekommendation i relevanta avsnitt i bilaga III ovan.*

Mjölk: 7 dagar.