

## **Annexe I**

**Liste des noms, formes pharmaceutiques, dosages des médicaments vétérinaires, espèces animales, voies d'administration et demandeurs/titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres**

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, veaux, porcs, chevaux, poulains, chiens, chats	SC, IM, IV lente
Belgique	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux, chiens, chats	SC, IM, IV lente
Belgique	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Porcs	IM
Belgique	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins (veaux)	IM
Bulgarie	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор  GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chiens, chats	IM, SC, IV

Bulgarie	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор  GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicine	40 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chiens, chats	IM, SC, IV
Bulgarie	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100  GENTA-100	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, veaux, porcs	IM
Bulgarie	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор /  GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamicine	40 mg/ml	solution injectable	Veaux, porcs, chiens, chats	IM, SC
Croatie	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicine	80 mg/ml	solution injectable	Bovins, chevaux non producteurs d'aliments, porcs, chiens, chats	IM (bovins, porcs), IV (chevaux), SC (chiens, chats)
Croatie	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicine	80 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux, chiens, chats	IM, SC

Chypre	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.	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Veaux et porcelets jusqu'à un mois	IM, SC, IV lente
Chypre	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamicine	85.0 mg/ml	solution injectable	Bovins, chiens, chats	IM, SC, IV lente
République Tchèque	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Veaux, poulains et porcelets âgés d'un mois	IM, SC, IV lente
République Tchèque	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicine	81 mg/ml	solution injectable	Veaux, porcs, chiens	IM, IV
Estonie	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux	IM

Estonie	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs	IM
Estonie	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Veaux, chiens	IM, IV, SC
Estonie	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Veaux, chiens	IM, IV
France	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicine	40000 UI/ml	solution injectable	Veaux, chiens, chats	IM, IV
France	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicine	40000 UI/ml	solution injectable	Veaux	IM, IV
France	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicine	40000 UI/ml	solution injectable	Veaux, chiens, chats	IM, IV

France	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicine	50000 UI/ml	solution injectable	Veaux, porcelets	IM
Allemagne	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine, chiens, chats	IM, IV, SC
Allemagne	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine, chiens, chats	IM, IV, SC
Allemagne	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Löhner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine, chiens, chats	IM, IV, SC

Allemagne	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine, chiens, chats	IM, IV, SC
Allemagne	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine, chiens, chats	IM, IV, SC
Allemagne	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicine	85 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine, chiens, chats	IM, IV, SC
Allemagne	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, chiens, chats	IM, IV, SC

Allemagne	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chiens, chats, oiseaux de compagnie	IM, IV, SC
Grèce	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Veaux, chiens, chats	IM
Grèce	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Veaux, porcs, chiens	IM
Hongrie	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chiens	veaux, porcs: IM chiens: IM ou SC
Irlande	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins	IM
Italie	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Veaux, porcelets (dans leur 1 <sup>er</sup> mois de vie)	IM, SC, IV lente

Italie	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Veaux, porcelets (dans leur 1 <sup>er</sup> mois de vie)	IM, SC, IV lente
Italie	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Veaux, porcelets, chiens, chats	IM, IV, endoperitonéale
Lettonie	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux, chiens, chats	IM, IV, SC
Lettonie	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicine	85 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux, chiens, chats	IM, IV, SC
Lettonie	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, chevaux, chiens, chats	IM, IV, SC
Lettonie	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux, chiens	IM, IV, SC

Lettonie	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	triméthoprim e sulfate de gentamicine sulfadimétho xine	40 mg/ml 30 mg/ml  200 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux, chiens, chats	IM
Lettonie	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, chiens, chats	IM, SC, IV lente
Lettonie	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chiens	IM, SC, IV lente
Lettonie	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, chevaux, chiens, chats	IM, SC, IV lente
Lituanie	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chevaux, chiens, chats	IM, IV, SC
Lituanie	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, veaux, porcs, porcelets, chevaux, chiens, chats	IM, IV, SC

Lituanie	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicine	85 mg/ml	solution injectable	Bovins, veaux, porcs, porcelets, porcelets sevrés, chevaux, poulains, chiens, chats	IM, IV, SC
Lituanie	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, veaux, porcs	IM
Malte	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Veaux jusqu'à 13 semaines	IM
Malte	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	triméthoprim e gentamicine sulfadimétho xine	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs	IM
Malte	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicine	40 mg/ml	solution injectable	Bovins, veaux, porcs, porcelets	IM, IV lente

Portugal	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamicine	40 mg/ml	solution injectable	Bovins, chevaux, chiens, chats	IM, IV lente
Portugal	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chiens, chats	IM, SC (chiens uniquement)
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	gentamicine	40 mg/ml	solution injectable	Bovins (veaux), porcs (porcelets), volailles (poussins, dindes), chiens, chats	IM, IV lente
Roumanie	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Veaux, porcelets, chiens, chats	IM
Roumanie	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs	IV, IM, SC

Roumanie	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chiens, chats	IM, IV lente, SC
Slovaquie	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Veaux et porcelets dans leur 1 <sup>er</sup> mois de vie, chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine	IM, SC, IV lente
Slovénie	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	gentamicine	80 mg/ml	solution injectable	Bovins, porcs, chiens, chats	IM
Espagne	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicine	40 mg/ml	solution injectable	Bovins (veaux jusqu'à 250 kg), chevaux non producteurs d'aliments	IM, IV lente

Espagne	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamicine	40 mg/ml	solution injectable	Bovins (veaux jusqu'à 250 kg), chevaux non producteurs d'aliments, chiens, chats	IM, IV lente
Espagne	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicine	40 mg/ml	solution injectable	Bovins (veaux jusqu'à 250 kg), chevaux non producteurs d'aliments, chiens, chats	IM, IV lente
Espagne	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicine	40 mg/ml	solution injectable	Bovins (veaux jusqu'à 250 kg), chevaux non producteurs d'aliments, chiens, chats	IM, IV lente
Espagne	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicine	80 mg/ml	solution injectable	Bovins (veaux jusqu'à 250 kg), chevaux non producteurs d'aliments, chiens, chats	IM, IV lente

Espagne	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicine	40 mg/ml	solution injectable	Bovins (veaux jusqu'à 250 kg), chevaux non producteurs d'aliments, chiens, chats	IM, IV lente
Espagne	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamicine	60 mg/ml	solution injectable	Bovins (veaux jusqu'à 250 kg), chevaux non producteurs d'aliments, chiens	IM, IV lente
Espagne	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicine	40 mg/ml	solution injectable	Bovins (veaux jusqu'à 250 kg), porcs (cochons de lait), chevaux non destinés à la consommation humaine, chiens, chats	IM, IV lente
Espagne	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Veaux (jusqu'à 13 semaines)	IM
Espagne	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Veaux (jusqu'à 13 semaines)	IM

Espagne	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamicine	5 mg/ml	solution injectable	Porcelets, chiens, chats	IM
Espagne	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicine	50 mg/ml	solution injectable	Bovins (veaux jusqu'à 250 kg)	IM, IV lente
Pays-Bas	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicine	100 mg/ml	solution injectable	Veaux (jusqu'à 13 semaines)	IM

## **Annexe II**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit**

# **Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires contenant de la gentamicine présentés sous forme de solutions injectables à administrer à des bovins et à des porcs (voir annexe I)**

## **1. Introduction**

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminoglycosides indiqué dans le traitement de diverses infections bactériennes. Elle est normalement utilisée sous la forme de sel de sulfate. En médecine vétérinaire, la gentamicine est principalement utilisée en solution injectable pour les bovins, porcs, chevaux, chiens et chats.

À la suite d'une demande d'autorisation de mise sur le marché adressée à l'Agence fédérale belge des médicaments et des produits de santé en vertu de l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE telle que modifiée, en d'autres termes une demande générique, il est apparu qu'aucune donnée sur les résidus spécifiques au produit n'avait été générée à l'appui des temps d'attente de la viande et des abats bovins et porcins pour le produit de référence Genta 100 mg/ml, tel qu'autorisé en Allemagne. En utilisant les données disponibles dans le rapport public européen d'évaluation de la limite maximale de résidus (EPMAR) du CVMP relatif à la gentamicine (EMEA/MRL/803/01)<sup>1</sup>, la Belgique n'a pu confirmer la sécurité des temps d'attente de 95 jours pour les bovins et 60 jours pour les porcs. Par ailleurs, les données disponibles en Belgique pour des produits comparables indiquent clairement que les niveaux de résidus peuvent être supérieurs aux limites maximales de résidus (LMR) pendant les temps d'attente proposés. En conséquence, la Belgique a estimé que la sécurité des consommateurs ne pouvait être garantie par les temps d'attente fixés pour le produit de référence Genta 100 mg/ml (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, [AMM]: CP-Pharma) et, partant, pour son produit générique Emdogent 100 (demandeur: Emdoka).

La Belgique a également noté l'existence, dans l'Union européenne, de différents temps d'attente approuvés pour les médicaments vétérinaires contenant de la gentamicine présentés sous forme de solutions injectables chez les bovins et les porcs: par ex., entre 28 et 210 jours pour la viande et les abats bovins; entre 2 et 7 jours pour le lait de bovins, avec une partie des produits indiquant «ne pas utiliser chez les vaches dont le lait est destiné à la consommation humaine»; et entre 28 et 150 jours pour la viande et les abats porcins.

Par conséquent, le 8 janvier 2016, la Belgique a initié une procédure au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE pour les médicaments vétérinaires contenant de la gentamicine présentés sous forme de solutions injectables à administrer à des bovins et à des porcs. Il a été demandé au comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) d'évaluer toutes les données disponibles sur la déplétion des résidus et de recommander des temps d'attente pour les bovins (viande et lait) et les porcs.

## **2. Examen des données disponibles**

### **Déplétion des résidus dans la viande et les abats bovins**

Dans toutes les études sur la déplétion des résidus soumises, la gentamicine était utilisée sous forme de solution aqueuse injectable et était administrée par voie intramusculaire.

Une étude conforme aux BPL et conduite sur des veaux a été soumise au sujet du produit Aagent 50 mg/ml solution injectable (titulaire de l'AMM: Fatro). La conception de cette étude satisfait aux

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

normes en vigueur. L'étude a été menée sur des veaux de moins d'un mois. Des groupes de 5 animaux étaient traités à raison de 4 mg/kg de poids corporel (p.c.) une fois par jour pendant 3 jours, puis abattus aux jours 30, 40, 50, 60, 70, 80 et 90 après la dernière administration. Leurs reins, foies, graisse, muscles et sites d'injection (sites mêmes et prélèvements autour des sites) ont été analysés grâce à une méthode HPLC/MS-MS validée. L'analyse des résultats de chaque tissu donne un temps d'attente maximal de 103 jours, par rapport à la déplétion des résidus dans le foie, obtenu grâce à la méthode statistique recommandée dans une note d'orientation du CVMP décrivant la méthode d'harmonisation des temps d'attente (EMEA/CVMP/036/95)<sup>2</sup>.

Le produit Aagent 50 mg/ml solution injectable a également été testé dans le cadre d'une étude de déplétion sur des bovins adultes. Cette étude est conforme aux BPL; elle est considérée par le titulaire de l'AMM (Fatro) comme une étude préliminaire. Aucun prélèvement d'échantillon de contrôle n'a été réalisé autour du site d'injection. Le résidu (de gentamicine) mesuré n'était pas le résidu marqueur défini, et la limite inférieure de quantification (LIDQ) de la méthode HPLC-MS/MS était identique à la LMR pour le muscle et la graisse. Aucune donnée sur la stabilité n'a été présentée. L'étude a été menée sur des groupes de 4 animaux recevant une dose de 4 mg/kg p.c. une fois par jour pendant 5 jours, qui ont été abattus aux jours 21, 35, 49 et 70 après la dernière administration. Leurs reins, foies, graisse, muscles et sites d'injection ont été analysés. Au jour 70, dernier point d'échantillonnage, la concentration de gentamicine dépassait toujours les LMR dans tous les échantillons de foie et de rein, certaines valeurs équivalant à plus de 2x la LMR en vigueur dans le rein et plus de 3x la LMR en vigueur dans le foie. Aucun temps d'attente fiable ne peut être établi sur la base de ces données.

Une étude conforme aux BPL menée au sujet du produit Gentamicina 4 % solution injectable [applicable pour Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli injectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veterans gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml et Purmicina 40 mg/ml (titulaires de l'AMM: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven et Cenavisa)] a été fournie. L'étude satisfait aux normes en vigueur, à l'exception du fait que la graisse et le muscle (en dehors du site d'injection) n'ont pas été analysés. Néanmoins, compte tenu de toutes les données disponibles sur la déplétion des résidus de gentamicine, il est établi que la graisse et le muscle (hormis le muscle du site d'injection) ne constituent pas des tissus limitants. Les animaux échantillonnés étaient des veaux ruminants âgés de 6 à 7 mois. Des groupes de 4 animaux ont été traités par une dose de 4 mg/kg p.c. toutes les 12 heures pendant 3 jours, puis abattus aux jours 80, 100, 130 et 170 après la dernière administration. Leurs reins, foies et sites d'injection (sites mêmes et prélèvements autour des sites) ont été analysés grâce à une méthode HPLC/MS-MS validée. L'analyse des résultats de chaque tissu a permis de définir un temps d'attente maximal de 192 jours, par rapport à la déplétion des résidus dans le foie, calculé au moyen de la méthode statistique.

Une autre étude menée sur des veaux a été soumise concernant le produit Vetrigen (titulaire de l'AMM: Ceva Sante Animale); toutefois, cette étude n'est pas conforme aux BPL. L'étude porte sur des animaux non ruminants pesant entre 50 et 60 kg. Des groupes de 3 animaux uniquement ont été traités par une dose de 4 mg/kg p.c. toutes les 12 heures pendant 4,5 jours (soit 9 injections), puis abattus aux jours 15 et 60 après la dernière administration. Leurs reins, foies, graisse, muscles et sites d'injection, sans échantillon de contrôle prélevé autour du site, ont été analysés à l'aide d'une méthode microbiologique pour laquelle aucune donnée de validation adéquate Lors du dernier jour d'abattage, soit au jour 60, les niveaux de résidus étaient inférieurs à la LMR dans le foie et le rein, mais aucune conclusion définitive ne peut être formulée concernant la graisse, le muscle et, plus particulièrement, le site d'injection étant donné que la limite de sensibilité associée était égale à deux fois la LMR. De manière générale, aucun temps d'attente ne peut être établi sur la base de cette étude.

---

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

Une étude conforme aux BPL portant sur Genta-Ject 10 % (titulaire de l'AMM: Dopharma) a été transmise. L'étude satisfait aux normes actuelles, même si la méthode d'analyse utilisée était une méthode microbiologique et qu'aucun échantillon de contrôle n'avait été prélevé autour du site d'injection (en contrepartie, deux sites d'injection par animal, un de chaque côté, ont été analysés). Le dosage microbiologique a été convenablement validé. Les animaux échantillonnés étaient des veaux non ruminants âgés de 3 mois environ et déclarés avoir été nourris avec des aliments solides au cours de l'étude. Des groupes de 4 animaux ont été traités par une dose de 2 mg/kg p.c. toutes les 12 heures pendant 3 jours, puis abattus aux jours 76, 90, 104 et 126 après la dernière administration. Le rein, le foie, le muscle, la graisse et le site d'injection ont été analysés. La méthode statistique n'a pas pu être appliquée car, pour tous les tissus comestibles, le nombre de points de données disponibles était insuffisant. La méthode alternative, appliquée aux données sur le rein avec une marge de sécurité de 10 %, permet d'établir un temps d'attente de 139 jours.

Les produits Forticine Solution 1 % et 4 % (titulaire de l'AMM: Vetoquinol) ont été évalués dans le cadre d'une étude principale portant sur le rein, le foie et le muscle et utilisant une solution à 1 %, et d'une étude de confirmation utilisant la solution à 4 %, après démonstration de la bioéquivalence plasmatique avec le dosage à 1 %, et dans laquelle seul le site d'injection a été analysé. Ces deux études concernaient des veaux âgés au maximum de 1,5 mois, vraisemblablement non ruminants. Elles étaient soit non conformes aux BPL, soit de statut inconnu.

Dans l'étude principale, la dose unique administrée était de 4 mg/kg p.c., suivie de trois injections de 2 mg/kg p.c. toutes les douze heures. La méthode analytique utilisait la chromatographie liquide-liquide avec détection fluorométrique, mais les données attestant de la validité de la méthode n'étaient pas disponibles; seuls 3 des 4 composants de résidus marqueurs de la gentamicine recommandés ont été analysés. Seuls deux animaux par point d'abattage ont été étudiés (14 heures, 7 jours, 14 jours et 28 jours). En raison d'une LIDQ floue et potentiellement supérieure aux LMR correspondantes, aucune conclusion ne peut être établie quant aux résidus dans le muscle et le foie. Dans le rein, au dernier point (c.-à-d. à 28 jours) après la dernière administration, toutes les concentrations de résidus étaient inférieures à la LMR en vigueur (680 et 700 µg/kg), bien que relativement proches de celle-ci. De manière générale, aucun temps d'attente ne peut être établi sur la base de cette étude.

Dans le cadre de l'étude de confirmation sur le site d'injection, aucun échantillon de contrôle autour du site n'a été prélevé mais 3 sites d'injection par animal ont été utilisés, sur 6 animaux. La dose administrée était de 3 mg/kg p.c. toutes les 8 heures pendant 3 jours. La méthode d'analyse utilisée était un dosage bactériologique pour lequel aucune donnée de validation adéquate n'était disponible, avec une LIDQ de 100 µg/kg, c.-à-d., soit deux fois la LMR applicable (50 µg/kg pour le muscle). C'est la raison pour laquelle il est impossible d'utiliser cette étude pour établir un temps d'attente sûr, en dépit du fait qu'aucun résidu au-delà de la limite de sensibilité de 100 µg/kg n'a été décelé.

Une autre étude conforme aux BPL et portant sur les bovins et les porcs a été réalisée avec le produit Gentamicin 40 mg/ml solution injectable (titulaire de l'AMM: Vetprom), en utilisant un dosage immunoenzymatique en guise de méthode d'analyse. Cette étude n'est pas fournie sous la forme d'un rapport complet mais plutôt sous la forme d'une synthèse. Aucune donnée de validation complète n'est disponible. La déplétion des résidus n'a été observée que dans le rein et le foie; plus particulièrement, le site d'injection n'a pas été analysé. Seuls deux animaux par point d'abattage ont été étudiés. L'étude a été menée sur des bovins ruminants (350 à 380 kg). La dose administrée était de 4 mg/kg p.c. à 12 heures d'intervalle le premier jour, puis à 24 heures d'intervalle, jusqu'au jour 5 inclus. Les groupes de bovins ont été abattus aux jours 60, 70, 80 et 90 après la dernière administration. Au jour 80, les résidus dans le rein et le foie sont inférieurs à la LMR. Néanmoins, compte tenu des lacunes de l'étude, il est impossible d'établir un temps d'attente fiable sur la base de cette étude.

Dans des rapports d'évaluation du renouvellement, tels qu'examinés par l'ANC belge, une étude a été identifiée comme justifiant le temps d'attente pour Genta-kel 5 % chez les bovins (titulaire de l'AMM: Kela). Aucun rapport d'étude complet ni aucun rapport de validation de la méthode d'analyse n'est disponible. Le statut BPL de l'étude demeure inconnu. L'étude porte sur des veaux non ruminants âgés de 8 à 11 semaines ayant reçu une dose de 3 mg/kg p.c. de gentamicine deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs. Les animaux ont été abattus aux jours 4, 11, 20 et 89 après la dernière administration, par groupes de 4 ou 5. La déplétion des résidus au niveau du rein, du foie, de la graisse, du muscle et du site d'injection (sans échantillonnage de contrôle autour du site) a été analysée grâce à une méthode LC-MS/MS. Lors du dernier point temporel, c.-à-d., au 89<sup>e</sup> jour, des résidus supérieurs à la LMR étaient encore décelés dans le foie (2 échantillons sur 5). Le recours à la méthode statistique pour l'évaluation des données relatives au foie est considéré comme inapproprié dans la mesure où le postulat de l'homoscédasticité n'est pas rempli. Pour les autres tissus, la méthode alternative a pu être appliquée. Toutefois, compte tenu des résidus supérieurs à la LMR dans le foie au 89<sup>e</sup> jour, et de l'absence d'un rapport d'étude complet et d'un rapport de validation de la méthode d'analyse, aucun temps d'attente ne peut être déduit de cette étude.

### **Temps d'attente pour la viande et les abats bovins**

Dans l'ensemble, pour les espèces bovines, trois études permettent de déduire des temps d'attente de 103 jours pour Aagent 50 mg/ml (titulaire de l'AMM: Fatro), de 192 jours pour Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli injectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml et Purmicina 40 mg/ml (titulaires de l'AMM: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven and Cenavisa), et de 139 jours pour Genta-Ject 10 % (titulaire de l'AMM: Dopharma).

Il est inapproprié de centraliser les données sur les résidus pour calculer un temps d'attente global pour tous les produits dans la mesure où des schémas posologiques différents ont été appliqués dans les études.

On considère que des temps d'attente de 103, 192 et 139 jours doivent être appliqués aux produits spécifiques précités utilisés dans les études correspondantes dans la mesure où le schéma posologique recommandé est identique à celui appliqué dans l'étude concernée, ou représente une posologie inférieure ou équivalente en termes d'exposition totale.

Pour les produits mentionnés dans le paragraphe ci-dessus dont les doses maximales recommandées sont supérieures à celles utilisées dans les études sur les résidus correspondantes, le temps d'attente le plus défavorable directement déduit des données sur les résidus, à savoir 192 jours, doit être appliqué à condition que la dose totale selon les recommandations du RCP ne dépasse pas la dose totale administrée lors de l'étude qui a permis d'établir ce temps d'attente (à savoir 24 mg de gentamicine base par kg p.c.).

Pour les produits pour lesquels l'étude sur la déplétion des résidus fournie ne couvre pas le schéma posologique recommandé, ou pour les produits pour lesquels aucune donnée n'a été communiquée, le temps d'attente le plus défavorable calculé directement à partir des données sur la déplétion des résidus, à savoir 192 jours, doit être appliqué. Cela concerne une posologie de 4 mg/kg p.c. toutes les 12 heures pendant 3 jours, et un volume d'injection de 20 ml pour une concentration de 40 mg/ml. On peut considérer que ce temps d'attente suffit à couvrir les différences de composition des produits susceptibles d'avoir une incidence sur le modèle de déplétion des résidus. Une telle incidence devrait rester limitée au vu des compositions du produit disponibles, de la très longue période nécessaire à la déplétion et compte tenu du fait que tous les produits concernés par cette saisine sont des solutions aqueuses. Le temps d'attente de 192 jours ne peut s'appliquer à des produits dont la dose totale recommandée est supérieure à la dose utilisée dans l'étude sur les résidus, à savoir 24 mg de gentamicine base par kg p.c.

Pour les produits dont la dose totale est supérieure à celle pour laquelle des données fiables sur les résidus sont disponibles (c.-à-d. pour les produits administrés à des doses totales supérieures à 24 mg de gentamicine base par kg p.c. chez des bovins), le CVMP consent à extrapoler les temps d'attente sur la base de principes pharmacocinétiques. Il ne s'agit pas là d'une approche standard; aussi, elle ne figure pas dans la note explicative du CVMP. Toutefois, dans le cadre de cette procédure de saisine, lorsque des produits sont déjà autorisés et lorsque peu de données sur la déplétion des résidus sont disponibles, le recours à cette approche pragmatique a été considéré comme un moyen acceptable de préserver la disponibilité des médicaments tout en garantissant la sécurité des consommateurs. L'approche pharmacocinétique utilise la demi-vie terminale de la déplétion observée dans les tissus, le temps d'attente défini sur la base des données et la dose à administrer pour déduire des temps d'attente selon la formule suivante:

$$TA_{\text{nouveau}} = TA_{\text{ancien}} + \{ \log_2(D_{\text{nouvelle}}/D_{\text{ancienne}}) \times T_{1/2}(\text{phase terminale}) \}^{\text{arrondi}}$$

Où:  $TA_{\text{nouveau}}$  est le temps d'attente du produit pour lequel un temps d'attente doit être calculé;  $TA_{\text{ancien}}$  est le temps d'attente du produit à partir duquel une extrapolation est proposée;  $D_{\text{nouvelle}}$  est la dose du produit pour lequel un temps d'attente doit être calculé;  $D_{\text{ancienne}}$  est la dose du produit à partir duquel une extrapolation est proposée;  $T_{1/2}(\text{phase terminale})$  représente la demi-vie terminale.

Ce calcul s'applique à condition que la cinétique de la déplétion soit linéaire et que, lorsque la déplétion des résidus est inférieure à la LMR, la répartition tissulaire soit complète. La demi-vie moyenne calculée est de 20,41 jours. Cette méthode permet d'obtenir un temps d'attente extrapolé conseillé de 214 jours sur la base de la dose totale maximale recommandée pour la plupart des produits concernés, à savoir 50 mg de gentamicine base par kg p.c. Un seul produit (Gentamicin Bremer Pharma, autorisé en Lettonie, titulaire de l'AMM: Bremer Pharma) recommande une dose totale supérieure de 80 mg de gentamicine base par kg p.c. Dans ce cas, un temps d'attente extrapolé de 228 jours est recommandé.

Il y a lieu de souligner que la méthode d'extrapolation utilisée est une approche pragmatique qui vise à préserver la disponibilité du produit tout en garantissant la sécurité des consommateurs. Il est admis que certaines incertitudes subsistent dans les données en ce qui concerne la demi-vie terminale et la linéarité de la dose dans la cinétique de la déplétion, ces deux facteurs étant des conditions à remplir pour une bonne utilisation de l'extrapolation. Il s'agit d'aborder les produits soumis à cette procédure dont la dose maximale recommandée est élevée et pour lesquels aucun temps d'attente ne peut être défini de manière conventionnelle sur la base des données relatives aux résidus. Pour les produits dont la dose maximale recommandée est inférieure à celle utilisée dans les études sur les résidus les plus défavorables (24 mg de gentamicine base par kg p.c.), le recours à cette approche d'extrapolation n'est pas jugé approprié dans la mesure où l'utilisation du temps d'attente maximal calculé a pour effet d'intégrer une marge de sécurité globale destinée à couvrir l'absence de données spécifiques et adéquates.

Certains des produits concernés peuvent être utilisés chez des animaux plus vieux que ceux utilisés dans les études, ce qui entraîne des volumes d'injection totaux supérieurs et peut donner lieu à une vitesse de déplétion plus lente en raison du rapport surface/volume réduit du bolus du site d'injection. En conséquence, les temps d'attente ne peuvent être extrapolés pour des volumes d'injection supérieurs à ceux appliqués dans les études. Toutes les données cumulées indiquent cependant que, tout au moins pour un volume d'injection allant jusqu'à 20 ml chez des veaux, le site d'injection ne constitue pas le tissu limitant et, par conséquent, on peut considérer que le risque pour le consommateur lié à des volumes d'injection supérieurs reste faible.

Le temps d'attente de 192 jours a été défini pour des animaux ruminants; cependant, le comité estime qu'elle s'applique également à des veaux non ruminants. En effet, les produits concernés sont destinés à être injectés par voie parentérale, aussi l'incidence de la physiologie digestive est-elle vraisemblablement limitée. Par ailleurs, la comparaison des études avec les produits Aagent 50 mg/ml

solution injectable (titulaire de l'AMM: Fatro) et Genta-Ject 10 % (titulaire de l'AMM: Dopharma) montre que la déplétion des résidus n'est pas plus lente chez les très jeunes animaux puisque le temps d'attente est plus court (103 jours) chez les veaux âgés de moins d'un mois recevant un lait de remplacement et un complément solide que chez les veaux plus âgés recevant des aliments solides. Cela est en partie confirmé par la déplétion rapide observée avec le produit Forticine Solution 1 % (titulaire de l'AMM: Vetoquinol), également visible chez les jeunes veaux alimentés avec du lait de remplacement. Qui plus est, la période de déplétion des résidus de gentamicine est longue et inclura, dans la plupart des cas, une période de rumination, au moins partielle, des animaux.

### **Déplétion des résidus dans la viande et les abats porcins**

Dans toutes les études sur la déplétion des résidus transmises, la gentamicine était utilisée sous forme de solution aqueuse injectable et était administrée par voie intramusculaire.

Une étude concernant le produit Aagent 50 mg/ml solution injectable (titulaire de l'AMM: Fatro) est disponible. Cette étude menée sur des porcelets est conforme aux BPL; sa conception satisfait aux normes actuelles. Les porcelets utilisés avaient moins de 1 mois. Des groupes de 5 animaux ont été traités par une dose de 4 mg/kg p.c. une fois par jour pendant 3 jours, puis abattus aux jours 30, 40, 50 et 60 après la dernière administration. Leurs reins, foie, peau et graisse, muscles et sites d'injection (sites mêmes et prélèvements autour des sites) ont été analysés grâce à une méthode HPLC/MS-MS validée. L'analyse des résultats de chaque tissu a permis de définir un temps d'attente maximal de 66 jours, par rapport à la déplétion des résidus dans la peau et la graisse et au niveau du site d'injection, au moyen de la méthode de calcul alternative.

Le produit Aagent 50 mg/ml solution injectable a également été testé dans des études de déplétion sur des porcs adultes. Cette étude est conforme aux BPL et est considérée par le titulaire de l'AMM (Fatro) comme une étude préliminaire. Aucun échantillon de contrôle prélevé autour du site d'injection n'a été analysé. Aucun échantillon combiné de peau et de graisse n'a été analysé; seule la graisse a été prélevée. Le résidu mesuré, à savoir la gentamicine, n'était pas le résidu marqueur, et la LIDQ de la méthode HPLC-MS/MS était identique à la LMR pour le muscle et la graisse. Aucune donnée sur la stabilité n'a été présentée. Des groupes de 4 porcs adultes recevant une dose de 4 mg/kg p.c. une fois par jour pendant 5 jours, ont été abattus aux jours 7, 21, 35 et 49 après la dernière administration; leurs reins, foie, graisse, muscles et sites d'injection ont ensuite été analysés. Au jour 49, dernier point d'échantillonnage, les taux dans le rein et le foie étaient supérieurs aux LMR pour tous les échantillons, certaines valeurs représentant plus de deux fois la LMR dans le rein et plus de trois fois la LMR dans le foie. De plus, pour le site d'injection, une concentration était encore légèrement supérieure à la LMR au jour 49. Dès lors, aucun temps d'attente fiable ne peut être établi sur la base de ces données.

Une autre étude menée sur des porcs concernant le produit Vetrigen (titulaire de l'AMM: Ceva Sante Animale) est disponible. L'étude n'est pas conforme aux BPL. L'étude concerne des animaux pesant entre 23 et 27 kg. Des groupes de 3 animaux uniquement ont été traités par une dose de 4 mg/kg p.c. toutes les 12 heures pendant 4,5 jours (soit 9 injections), puis abattus aux jours 15 et 60 après la dernière administration. Leurs rein, foie, graisse, muscle et site d'injection, sans échantillon de contrôle prélevé autour du site, ont été analysés à l'aide d'une méthode microbiologique pour laquelle aucune donnée de validation adéquate n'est disponible. Lors du dernier jour d'abattage, soit au jour 60, les niveaux de résidus étaient inférieurs à la LMR dans le foie et le rein, mais aucune conclusion définitive ne peut être formulée concernant la graisse, le muscle et, plus particulièrement, le site d'injection étant donné que la limite de sensibilité associée était égale à deux fois la LMR. Aucun temps d'attente fiable ne peut être établi sur la base de cette étude.

Une étude menée avec le produit Gentavall 5 mg/ml (titulaire de l'AMM: Mevet) n'était pas exactement conforme aux BPL [l'étude utilisait une dose étonnamment faible de 5 mg par animal, chez des porcelets nouveaux-nés (âgés de 3 à 5 jours), à raison d'une administration unique]. Hormis cela, elle

peut être considérée comme répondant aux normes actuelles, même si le muscle (en dehors du site d'injection) et la graisse n'ont pas été analysés; cela peut être accepté car ces tissus sont reconnus comme étant non limitants pour la déplétion des résidus de gentamicine. Une méthode d'analyse HPLC-MS/MS validée a été employée. Des groupes de 4 animaux ont été abattus aux jours 40, 45 et 50 après la dernière administration. Le rein, le foie et le site d'injection ont été analysés. Compte tenu de la taille des animaux, aucun échantillon de contrôle autour du site d'injection n'a pu être prélevé. Comme l'on pouvait s'y attendre au vu de la dose administrée, la déplétion semble rapide dans tous les tissus et les taux étaient inférieurs à la LMR au premier point temporel, c.-à-d. à 40 jours. Le temps d'attente déduit de ces données au moyen de la méthode alternative avec une marge de sécurité de 10 %, pour une dose unique de 5 mg/animal, est de 44 jours pour des porcelets.

Une étude conforme aux BPL et portant sur les bovins et les porcs a été réalisée avec le produit Gentamicin 40 mg/ml solution injectable (titulaire de l'AMM: Vetprom), en utilisant un dosage immunoenzymatique en guise de méthode d'analyse. Cette étude n'est pas fournie sous la forme d'un rapport complet mais plutôt sous la forme d'une synthèse. Aucune donnée de validation complète n'est disponible. La déplétion des résidus n'a été observée que dans le rein et le foie; plus particulièrement, le site d'injection n'a pas été analysé. Seuls deux animaux par point d'abattage ont été étudiés. L'étude a été menée sur des bovins ruminants (350 à 380 kg) et des porcs de 35 à 40 kg. La dose administrée était de 4 mg/kg p.c. à 12 heures d'intervalle le premier jour, puis à 24 heures d'intervalle, jusqu'au jour 5 inclus. Les groupes de porcs ont été abattus aux jours 14, 28, 35 et 40 après la dernière administration. Les résidus dans le rein et le foie sont inférieurs à la LMR au 28<sup>e</sup> jour. Néanmoins, compte tenu des lacunes de l'étude, il s'est révélé impossible d'établir un temps d'attente fiable sur la base de cette étude.

Dans des rapports d'évaluation du renouvellement, tels qu'examinés par l'ANC belge, deux études ont été identifiées comme justifiant respectivement les temps d'attente pour Genta-kel 5 % (titulaire de l'AMM: Kela) et pour Gentaveto-5 chez les veaux (titulaire de l'AMM: VMD). Aucun rapport complet n'est disponible pour l'étude portant sur le Genta-kel 5 %, tandis que l'étude consacrée au Gentaveto-5 a été transmise sous la forme d'un rapport complet.

L'étude consacrée au Genta-kel 5 % (titulaire de l'AMM: Kela) a été menée sur des porcelets auxquels a été administrée une dose de 3 mg/kg p.c. deux fois par jour; la durée du traitement n'a pu être identifiée. Des groupes de 4 à 5 animaux ont été abattus aux jours 3, 10, 17, 27, 67 et 89 après la dernière administration. Le rein, le foie, la graisse, le muscle et le site d'injection (sans prélèvement de tissu alentour) ont été analysés au moyen d'une méthode LC-MS/MS validée; néanmoins, les résultats ne sont pas disponibles pour la graisse. Aucun temps d'attente ne peut être déduit de l'étude car des résidus supérieurs à la LMR ont été décelés dans tous les tissus pour lesquels des données adéquates étaient disponibles au dernier point temporel, c.-à-d. 89 jours après la dernière administration.

L'étude pour le produit Gentaveto-5 (titulaire de l'AMM: VMD) a été réalisée sur des porcs pesant entre 3,75 et 8 kg, et ayant reçu une dose de 5 mg/kg p.c. toutes les 12 heures pendant 5 jours. Des groupes comptant chacun 5 animaux ont été abattus aux jours 14, 42, 70 et 112 après la dernière administration. La déplétion des résidus dans leurs reins, foies, peau et graisse et sites d'injection a été analysée grâce à une méthode LC-MS/MS validée. Aucun échantillon de contrôle n'a été prélevé autour du site d'injection, mais 2 sites par animal ont été analysés; ces derniers étaient considérés suffisamment proches l'un de l'autre. 112 jours après la dernière injection, dernier point temporel, toutes les concentrations étaient inférieures à la LMR. Le temps d'attente approuvé de 146 jours a été calculé au moyen d'une méthode alternative, avec une marge de sécurité de 30 %, et peut être considéré comme sûr pour les consommateurs.

### **Temps d'attente pour les porcs**

Pour les espèces porcines ciblées, trois études ont été identifiées, à partir desquelles un temps d'attente suffisamment fiable peut être déduit. Il s'agit des études menées sur les produits Gentavall 5 mg/ml (titulaire de l'AMM: Mevet), Aagent 50 mg/ml solution injectable (titulaire de l'AMM: Fatro) et Gentaveto-5 (titulaire de l'AMM: VMD). Les temps d'attente sont respectivement de 44, 66 et 146 jours. Elles ne renvoient pas à la même posologie appliquée.

Il y a lieu de noter que le temps d'attente de 44 jours chez les porcelets, d'après l'étude conduite sur le Gentavall 5 mg/ml (titulaire de l'AMM: Mevet) correspond à des conditions d'utilisation très particulières (une seule injection de 5 mg chez les nouveaux-nés).

Il est conclu que des temps d'attente de 44, 66 et 146 jours doivent être appliqués aux produits précités utilisés dans les études correspondantes puisque le schéma posologique recommandé est identique à celui appliqué dans l'étude concernée, ou représente une posologie inférieure ou équivalente en termes d'exposition totale.

Pour les produits mentionnés dans le paragraphe ci-dessus dont les doses maximales recommandées sont supérieures à celles utilisées dans les études sur les résidus, le temps d'attente le plus défavorable directement déduit des données sur les résidus, à savoir 146 jours, doit être appliqué à condition que la dose totale selon les recommandations du RCP ne dépasse pas la dose totale administrée dans l'étude qui a permis d'établir ce temps d'attente (à savoir, 50 mg de gentamicine base par kg p.c.).

Le temps d'attente de 146 jours peut également être appliqué à d'autres produits, sous réserve que la dose totale visée par les recommandations ne dépasse pas la dose totale administrée dans l'étude correspondante (50 mg de gentamicine base par kg p.c.). On note que la dose utilisée dans l'étude pertinente (50 mg de gentamicine base par kg p.c.) semble couvrir l'ensemble des schémas posologiques actuellement recommandés. On peut considérer que ce temps d'attente le plus défavorable couvre suffisamment les conséquences éventuelles découlant des différences dans la composition des produits. En effet, d'après les compositions des produits disponibles, il apparaît que les produits ont des compositions très similaires, notamment des agents conservateurs et systèmes tampons communs qui sont peu susceptibles d'influer sur le taux d'absorption et qui sont présents dans des quantités relatives très faibles. De plus, la période de déplétion est très longue, et tous les produits visés par cette saisine sont des solutions aqueuses.

Dans le cas des porcs, tous les temps d'attente déterminés concernent un volume d'injection maximal de 1 ml, pour une concentration de 50 mg/ml. De plus, ils ne peuvent être extrapolés sur la base de volumes plus importants ni de doses supérieures par site d'injection. Le volume d'injection doit donc être limité à 1 ml maximum par site d'injection, ou à 50 mg de gentamicine par site d'injection pour des produits dont le dosage est supérieur à 50 mg de gentamicine par ml.

### **Données sur la déplétion des résidus dans le lait de bovins**

Les seules données fournies sur la déplétion de résidus dans le lait de vache concernent le produit Aagent 50 mg/ml solution injectable (titulaire de l'AMM: Fatro), bien que son utilisation ne soit pas autorisée chez les vaches en lactation. Cette étude est considérée par le titulaire de l'AMM comme une étude pilote. Elle ne porte que sur 8 animaux. Les résidus mesurés (la gentamicine) ne correspondaient pas aux résidus marqueurs définis, et les données disponibles ne suffisent pas à vérifier la validité de la méthode d'analyse HPLC-MS/MS. La dose administrée était de 4 mg/kg p.c. une fois par jour pendant 5 jours. Les concentrations de résidus dans le lait ont été déterminées 2, 24, 36, 48, 60, 72, 84 et 96 heures après la dernière administration. Le faible nombre d'animaux et de points de données n'a pas permis de réaliser une analyse des résultats à l'aide des méthodes statistiques TTSC (*time to safe concentration*, temps avant concentration sans danger) ou SCLR (*safe*

*concentrations, based on linear regression*, concentrations sûres d'après une régression linéaire, qui permet de réaliser des mesures inférieures à la limite de quantification), conformément à la note d'orientation du CVMP pour la détermination des temps d'attente pour le lait (EMA/CVMP/473/98)<sup>3</sup>. La méthode SCPM (*safe concentrations, based on data per time point*, concentrations sûres d'après des données par point temporel, permettant d'obtenir des données inférieures à la limite de quantification) a entraîné le calcul d'un temps d'attente de 72 heures, ce qui correspond aux premiers points temporels où toutes les concentrations sont inférieures à la LMR, même si les résidus étaient inférieurs à la LMR chez 7 animaux sur 8 48 heures après la dernière administration. Dans l'ensemble, les données issues de cette étude n'ont pas été considérées comme adéquates pour permettre de déduire un temps d'attente pour le lait.

Dans l'étude des résidus dans le lait décrite dans le rapport public européen d'évaluation de la limite maximale de résidus (EPMAR) du CVMP relatif à la gentamicine (EMA/CVMP/619817/2015)<sup>4</sup>, cinq vaches en lactation ont été traitées par des administrations intramusculaires répétées de 4 mg de gentamicine/kg p.c./jour pendant 3 jours. Des échantillons de lait ont été prélevés jusqu'à 90 heures après la dernière administration. Des résidus de gentamicine dans des tissus comestibles et dans le lait ont été décelés grâce à un dosage microbiologique avec une limite de quantification de 50 µg/kg ( $1/2$  LMR) Aucun résidu antimicrobien actif n'a pu être détecté dans l'échantillon de lait prélevé, ce qui indique une déplétion globale très rapide.

Si l'on adopte une approche pragmatique visant à préserver la disponibilité du produit pour les vaches en lactation tout en garantissant la sécurité des consommateurs, on considère qu'il est approprié d'appliquer le temps d'attente maximal actuellement autorisé pour le lait, à savoir 7 jours, pour tous les produits administrés à des vaches en lactation en tant qu'espèces indiquées. Ce temps d'attente inclut une large marge de sécurité au regard des données disponibles.

### **Considérations générales**

Sur la base des informations communiquées au CVMP, il apparaît que pour plusieurs produits, les informations sur le produit incluent des instructions imprécises en matière de posologie. Il incombe à chaque autorité nationale compétente d'appliquer les recommandations formulées dans cet avis et qui s'appuient sur la dose maximale recommandée dans le RCP approuvé, ainsi que de prendre des mesures dans le cas où les recommandations formulées dans les informations sur le produit ne peuvent être interprétées convenablement.

On estime qu'il est peu probable que la voie intraveineuse donne lieu à des taux de résidus supérieurs par rapport à la voie intramusculaire et, par conséquent, les temps d'attente déduits sur la base de l'administration sous-cutanée peuvent également être recommandés pour l'administration intraveineuse. Cependant, la voie sous-cutanée ne doit plus être recommandée pour les bovins et les porcs dans la mesure où la cinétique de la déplétion depuis le site d'injection reste inconnue et peut se révéler limitante.

La logique utilisée pour justifier les temps d'attente pour des produits contenant de la gentamicine comme seule substance active peut également être appliquée à la gentamicine combinée à du triméthoprim et du sulfadiméthoxine. En effet, compte tenu de la persistance particulièrement longue de la gentamicine dans les tissus, ce qui n'est pas le cas d'autres substances dans des produits combinés, et au vu des temps d'attente généralement approuvés pour des produits contenant du triméthoprim et des sulfonamides, il n'y a aucune raison de s'attendre à ce que l'interaction ait un quelconque effet à long terme sur les résidus.

<sup>3</sup> CVMP Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/98) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004496.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004496.pdf)

<sup>4</sup> CVMP EPMAR for gentamicin (EMA/CVMP/619817/2015) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2016/03/WC500203742.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2016/03/WC500203742.pdf)

Enfin, il est fort probable qu'un traitement répété au cours d'une certaine période entraînera l'accumulation de résidus de gentamicine dans le foie, les reins, voire sur les sites d'injection des animaux traités. Il convient donc de mentionner clairement dans les informations sur le produit qu'il y a lieu d'éviter de répéter un traitement au cours du temps d'attente.

### **3. Évaluation du rapport bénéfice/risque**

La qualité, la sécurité des animaux cibles, la sécurité de l'utilisateur, les risques environnementaux et l'efficacité n'ont pas été évalués dans cette procédure de saisine.

Les temps d'attente pour les bovins (viande et lait) et les porcs doivent être modifiées selon les recommandations dans le but de garantir la sécurité des consommateurs.

La voie sous-cutanée ne doit plus être recommandée pour les bovins et les porcs dans la mesure où la cinétique de la déplétion depuis le site d'injection reste inconnue et peut se révéler limitante.

Une phrase d'avertissement doit être ajoutée aux informations sur le produit pour informer que la répétition d'un traitement pendant le temps d'attente doit être évitée.

Le rapport bénéfice/risque global des produits dans le cadre de cette procédure a été jugé positif sous réserve de l'application des modifications des informations sur le produit recommandées (voir annexe III).

### **Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice**

Considérant ce qui suit:

- sur la base des données sur la déplétion des résidus chez les bovins et porcs, le CVMP a estimé que les temps d'attente pour les bovins (viande et lait) et les porcs doivent être modifiés pour pouvoir garantir la sécurité des consommateurs;
- en l'absence de données sur la déplétion des résidus dans le cadre d'une administration sous-cutanée, le CVMP a estimé que la voie sous-cutanée pour les bovins et les porcs doit être supprimée des informations sur le produit;
- il est fort probable qu'un traitement répété au cours d'une certaine période entraînera l'accumulation de résidus de gentamicine dans le foie, les reins, voire sur les sites d'injection des animaux traités. Le CVMP a estimé qu'une phrase d'avertissement doit être ajoutée aux informations sur le produit pour informer qu'il y a lieu d'éviter de répéter un traitement au cours du temps d'attente;
- le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque global des produits faisant l'objet de cette procédure reste positif, sous réserve de la modification des informations sur le produit;

le CVMP a recommandé des modifications des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires contenant de la gentamicine présentés sous forme de solutions injectables à administrer à des bovins et porcs (voir annexe I), afin de modifier les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les notices, conformément aux modifications des informations sur le produit recommandées telles que décrites dans l'annexe III.

## **Annexe III**

### **Modifications des rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice**

## **A. Pour Agent 50 mg/ml répertorié dans l'annexe I (Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Fatro S.p.A.)**

Lorsque la dose totale maximale, telle que recommandée dans les informations sur le produit, ne dépasse pas les 12 mg de gentamicine base par kg p.c. chez les bovins et les porcs, la formulation qui suit doit être utilisée:

### **Résumé des caractéristiques du produit**

#### **4.9 Quantités à administrer et voie d'administration**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les veaux et porcelets.

Chez les porcs, ne pas administrer plus de 1 ml par site d'injection.

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

#### **4.11 Temps d'attente**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Veaux:

Utilisation intramusculaire ou intraveineuse: Viande et abats: 103 jours.

Porcelets:

Viande et abats: 66 jours.

### **Étiquetage:**

#### **7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les veaux et porcelets.

#### **8. TEMPS D'ATTENTE**

Veaux:

IM, IV: Viande et abats: 103 jours.

Porcelets:

Viande et abats: 66 jours.

### **Notice:**

#### **8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les veaux et porcelets.

Chez les porcs, ne pas administrer plus de 1 ml par site d'injection.

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

## **10. TEMPS D'ATTENTE**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

### Veaux:

Utilisation intramusculaire ou intraveineuse: Viande et abats: 103 jours.

### Porcelets:

Viande et abats: 66 jours.

## **B. Pour Genta-Ject 10 % répertorié dans l'annexe I (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Dopharma Research B.V.)**

Lorsque les bovins et/ou porcs ont déjà été approuvés en tant qu'espèces cibles et sous réserve que la dose totale maximale, telle que recommandée dans les informations sur le produit, ne dépasse pas 12 mg de gentamicine base par kg p.c. chez les bovins et 50 mg de gentamicine base par kg p.c. chez les porcs, la formulation qui suit et qui se rapporte aux espèces concernées doit être utilisée:

### **Résumé des caractéristiques du produit**

#### **4.9 Quantités à administrer et voie d'administration**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins et porcs.

Chez les porcs, ne pas administrer plus de 50 mg de gentamicine par site d'injection.

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

#### **4.11 Temps d'attente**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Bovins:

Utilisation intramusculaire ou intraveineuse: Viande et abats: 139 jours.

Porcs:

Viande et abats: 146 jours.

### **Étiquetage:**

#### **7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins et porcs.

#### **8. TEMPS D'ATTENTE**

Bovins:

IM, IV: Viande et abats: 139 jours.

Porcs:

Viande et abats: 146 jours.

### **Notice:**

#### **8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins et porcs.

Chez les porcs, ne pas administrer plus de 50 mg de gentamicine par site d'injection.

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

#### **10. TEMPS D'ATTENTE**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Bovins:

Utilisation intramusculaire ou intraveineuse: Viande et abats: 139 jours.

Porcs:

Viande et abats: 146 jours.

## **C. Pour Gentavall 5 mg/ml répertorié dans l'annexe I (Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Mevet S.A.U.)**

Lorsque la dose totale maximale, telle que recommandée dans les informations sur le produit, ne dépasse pas les 5 mg de gentamicine base par animal chez les porcs, la formulation qui suit doit être utilisée:

### **Résumé des caractéristiques du produit**

#### **4.11 Temps d'attente**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Porcelets:

Viande et abats: 44 jours.

### **Étiquetage:**

<b>8. TEMPS D'ATTENTE</b>
---------------------------

Porcelets:

Viande et abats: 44 jours.

### **Notice:**

#### **10. TEMPS D'ATTENTE**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Porcelets:

Viande et abats: 44 jours.

## **D. Pour Gentaveto-5 (50 mg/ml) répertorié dans l'annexe I (Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: V.M.D. n.v.)**

Lorsque la dose totale maximale, telle que recommandée dans les informations sur le produit, ne dépasse pas les 50 mg de gentamicine base par kg p.c. chez les porcs, la formulation qui suit doit être utilisée:

### **Résumé des caractéristiques du produit**

#### **4.9 Quantités à administrer et voie d'administration**

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

Chez les porcs, ne pas administrer plus de 1 ml par site d'injection.

#### **4.11 Temps d'attente**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Porcs:

Viande et abats: 146 jours.

### **Étiquetage:**

<b>7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION</b>
--

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

<b>8. TEMPS D'ATTENTE</b>
---------------------------

Porcs:

Viande et abats: 146 jours.

### **Notice:**

#### **8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION**

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

Chez les porcs, ne pas administrer plus de 1 ml par site d'injection.

#### **10. TEMPS D'ATTENTE**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Porcs:

Viande et abats: 146 jours.

## **E. Pour Gentamicin Bremer Pharma répertorié dans l'annexe I (Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Bremer Pharma GmbH)**

Lorsque la dose totale maximale, telle que recommandée dans les informations sur le produit, ne dépasse pas les 80 mg de gentamicine base par kg p.c. chez les bovins, la formulation qui suit doit être utilisée:

### **Résumé des caractéristiques du produit**

#### **4.9 Quantités à administrer et voie d'administration**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins.

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

#### **4.11 Temps d'attente**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Bovins:

Utilisation intramusculaire ou intraveineuse: Viande et abats: 228 jours.

### **Étiquetage:**

<b>7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION</b>
--

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins.

<b>8. TEMPS D'ATTENTE</b>
---------------------------

Bovins:

IM, IV: Viande et abats: 228 jours.

### **Notice:**

#### **8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins.

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

#### **10. TEMPS D'ATTENTE**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Bovins:

Utilisation intramusculaire ou intraveineuse: Viande et abats: 228 jours.

## **F. Pour tous les autres produits répertoriés à l'annexe I pour lesquels les doses totales recommandées ne dépassent pas 24 mg de gentamicine base par kg p.c. pour les bovins et 50 mg de gentamicine base par kg p.c pour les porcs**

Lorsque les bovins et/ou porcs ont déjà été approuvés en tant qu'espèces cibles et sous réserve que la dose totale maximale de gentamicine, telle que recommandée dans les informations sur le produit, ne dépasse pas 24 mg de gentamicine base par kg p.c. chez les bovins et 50 mg de gentamicine base par kg p.c. chez les porcs, la formulation qui suit et qui se rapporte aux espèces concernées doit être utilisée:

### **Résumé des caractéristiques du produit**

#### **4.9 Quantités à administrer et voie d'administration**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins et les porcs.

Pour les produits avec un dosage jusqu'à 50 mg de gentamicine par ml: chez les porcs, ne pas administrer plus de 1 ml par site d'injection.

Pour les produits avec un dosage supérieur à 50 mg de gentamicine par ml: chez les porcs, ne pas administrer plus de 50 mg de gentamicine par site d'injection.

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

#### **4.11 Temps d'attente**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Bovins:

Utilisation intramusculaire ou intraveineuse: Viande et abats: 192 jours.

Porcs:

Viande et abats: 146 jours.

### **Étiquetage:**

#### **7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins et les porcs.

#### **8. TEMPS D'ATTENTE**

Bovins:

IM, IV: Viande et abats: 192 jours.

Porcs:

Viande et abats: 146 jours.

## **Notice:**

### **8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins et les porcs.

Pour les produits avec un dosage jusqu'à 50 mg de gentamicine par ml: chez les porcs, ne pas administrer plus de 1 ml par site d'injection.

Pour les produits avec un dosage supérieur à 50 mg de gentamicine par ml: chez les porcs, ne pas administrer plus de 50 mg de gentamicine par site d'injection.

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

### **10. TEMPS D'ATTENTE**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

#### Bovins:

Utilisation intramusculaire ou intraveineuse: Viande et abats: 192 jours.

#### Porcs:

Viande et abats: 146 jours.

**G. Pour les produits répertoriés à l'annexe I pour lesquels la dose totale recommandée est comprise entre 24 mg de gentamicine base par kg p.c. et 50 mg de gentamicine base par kg p.c pour les bovins**

**Résumé des caractéristiques du produit**

**4.9 Quantités à administrer et voie d'administration**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins.

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

**4.11 Temps d'attente**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Bovins:

Utilisation intramusculaire ou intraveineuse: Viande et abats: 214 jours.

**Étiquetage:**

**7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins.

**8. TEMPS D'ATTENTE**

Bovins:

IM, IV: Viande et abats: 214 jours.

**Notice:**

**8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins.

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

**10. TEMPS D'ATTENTE**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Bovins:

Utilisation intramusculaire ou intraveineuse: Viande et abats: 214 jours.

## **H. Pour les produits répertoriés à l'annexe I pour lesquels les vaches en lactation ont déjà été approuvées en tant qu'espèces cibles**

### **Résumé des caractéristiques du produit**

#### **4.9 Quantités à administrer et voie d'administration**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins.

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

#### **4.11 Temps d'attente**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Bovins:

Utilisation intramusculaire ou intraveineuse:

viande et abats: *tel que recommandé dans les sections pertinentes de l'annexe III ci-dessus.*

Lait: 7 jours.

### **Étiquetage:**

<b>7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION</b>
--

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins.

<b>8. TEMPS D'ATTENTE</b>
---------------------------

Bovins:

IM, IV:

Viande et abats: *tel que recommandé dans les sections pertinentes de l'Annexe III ci-dessus.*

Lait: 7 jours.

### **Notice:**

#### **8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION**

Supprimer, où cela est nécessaire, toute référence à une utilisation sous-cutanée chez les bovins.

Les injections répétées doivent être réalisées sur des sites d'injection différents.

#### **10. TEMPS D'ATTENTE**

En raison de l'accumulation de gentamicine dans le foie, les reins et le site d'injection, il convient d'éviter tout traitement répété pendant le temps d'attente.

Bovins:

Utilisation intramusculaire ou intraveineuse:

viande et abats: *tel que recommandé dans les sections pertinentes de l'Annexe III ci-dessus.*

Lait: 7 jours.