

Aneks I

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy
weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt
oraz wnioskodawców/podmiotów odpowiedzialnych
posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w
państwach członkowskich**

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Koń, źrebię, bydło, cielę, świnia, pies, kot
Belgia	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie, bydło, świnie, psy i koty
Belgia	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road TrimCo. Meath Irlandia	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie (konie nieprzeznaczone do produkcji żywności)
Chorwacja	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Chorwacja	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, konie (konie nieprzeznaczone do produkcji żywności), świnie, psy i koty
Chorwacja	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Chorwacja	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, konie, psy, koty
Republika Czeska	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Włochy	AAGENT 50 mg/ml iniekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Cielęta, źrebięta oraz prosięta w wieku jednego miesiąca

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Dania	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlandia	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie
Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Estonia	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, koń, świnia
Niemcy	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Niemcy	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnia, koń zadeklarowany jako nieprzeznaczony na ubój do spożycia przez ludzi, kot, pies
Niemcy	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Niemcy	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnia, koń zadeklarowany jako nieprzeznaczony na ubój do spożycia przez ludzi, kot, pies
Niemcy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Niemcy	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnia, koń zadeklarowany jako nieprzeznaczony na ubój do spożycia przez ludzi, kot, pies

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Niemcy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Niemcy	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnia, koń zadeklarowany jako nieprzeznaczony na ubój do spożycia przez ludzi, kot, pies
Niemcy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Niemcy	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnia, koń zadeklarowany jako nieprzeznaczony na ubój do spożycia przez ludzi, kot, pies
Niemcy	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Niemcy	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnia, koń zadeklarowany jako nieprzeznaczony na ubój do spożycia przez ludzi, kot, pies
Islandia	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlandia	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie
Irlandia	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlandia	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie zadeklarowane jako nieprzeznaczone na ubój do spożycia przez ludzi

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Łotwa	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Niemcy	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Koty, bydło, psy, konie
Łotwa	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bułgaria	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie, koty, bydło, psy, konie
Łotwa	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgia	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie, bydło, psy, konie
Łotwa	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Niemcy	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Świnie, koty, bydło, psy, konie
Litwa	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Niemcy	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Koty, psy, bydło, świnie, konie
Litwa	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Niemcy	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Koń, źrebię, bydło, cielę, świnia, prosię, prosię odsadzone, pies i kot

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Litwa	NDopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Niderlandy	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, cielęta, świnie, prosięta, konie, koty i psy
Litwa	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Hiszpania	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkliams, galvijams, kiaulēms, šunims ir katēms	Gentamicin	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie, psy i koty
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Hiszpania	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Pies, kot, świnia, prosięta, bydło, cielęta, konie
Portugalia	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugalia	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, konie, psy i koty
Słowacja	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Włochy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Żrebięta, cielęta, prosięta ssące — pierwszy miesiąc życia
Hiszpania	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Hiszpania	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie nieprzeznaczone do produkcji żywności, bydło, psy i koty

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Hiszpania	SUPER S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Hiszpania	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie nieprzeznaczone do produkcji żywności, bydło, psy i koty
Hiszpania	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Hiszpania	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie nieprzeznaczone do produkcji żywności, bydło, psy i koty
Hiszpania	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlandia	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie (konie nieprzeznaczone do produkcji żywności).
Hiszpania	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Hiszpania	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie nieprzeznaczone do produkcji żywności, bydło, psy i koty
Hiszpania	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Hiszpania	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie nieprzeznaczone do produkcji żywności, bydło, psy i koty
Hiszpania	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Hiszpania	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie nieprzeznaczone do spożycia przez ludzi, psy, koty

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Hiszpania	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Hiszpania	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie, bydło, psy i koty
Hiszpania	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Hiszpania	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie nieprzeznaczone do produkcji żywności, bydło, psy i koty
Hiszpania	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Hiszpania	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie nieprzeznaczone do produkcji żywności, bydło, psy i koty
Hiszpania	MEVET, S.A.U Polígono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Hiszpania	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie nieprzeznaczone do produkcji żywności, bydło, psy i koty
Hiszpania	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Hiszpania	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie nieprzeznaczone do produkcji żywności, bydło, świnie, psy i koty
Hiszpania	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Hiszpania	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie nieprzeznaczone do produkcji żywności, bydło i świnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Hiszpania	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 ReusTarragona Hiszpania	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Krowa (cielęta do 250 kg), świnie (prosięta ssące), konie nieprzeznaczone do spożycia przez ludzi, psy i koty
Hiszpania	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Hiszpania	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie nieprzeznaczone do produkcji żywności, bydło, psy i koty
Szwecja	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlandia	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Koń
Zjednoczone Królestwo	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlandia	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Konie (nieprzeznaczone do produkcji żywności)

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotek dla użytkownika

Ogólne podsumowanie oceny naukowej weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających gentamycynę w postaci roztworu do wstrzykiwań u koni (patrz aneks I)

1. Wstęp

Gentamycyna to antybiotyk aminoglikozydowy wskazany w leczeniu różnych zakażeń bakteryjnych. Zazwyczaj stosuje się ją w postaci siarczanu. W lekach weterynaryjnych gentamycynę stosuje się głównie jako roztwór do wstrzykiwań u świń, bydła oraz koni oraz jako roztwór doustny do stosowania u drobiu. Stosuje się ją również w medycynie ludzkiej, zazwyczaj jako roztwór do wstrzykiwań domięśniowych. Obecnie znajduje się ona na liście leków podstawowych rekomendowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) do stosowania u ludzi.

Wniosek dotyczący produktu Genta Equine 10% roztwór do wstrzykiwań u koni, zawierającego gentamycynę jako substancję czynną, został złożony w Danii jako zainteresowanym państwie członkowskim w ramach procedury wzajemnego uznania (MRP) uznania zgodnie z art. 13. ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE, tzn. jako wniosek dotyczący leku generycznego. Produktem referencyjnym jest Gentaject 10% roztwór do wstrzykiwań u koni, który jest dopuszczony do obrotu w Irlandii od 1988 r. (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Biorąc pod uwagę fakt, że produkt referencyjny dopuszczony został do obrotu wyłącznie w Irlandii, w niniejszej procedurze wzajemnego uznania zastosowano pojęcie europejskiego produktu referencyjnego. W trakcie tej procedury wzajemnego uznania Dania zauważyła, że innowacyjny produkt leczniczy oraz produkt generyczny mają różne wskazania oraz schematy dawkowania.

Względnie niska zatwierdzona dawka oraz patogeny docelowe będące wskazaniem do stosowania produktu Gentaject 10% roztwór do wstrzykiwań były podstawą wyrażonych przez Danię obaw co do tego, czy proponowane wskazania oraz schemat dawkowania dla tego produktu zostały poparte wystarczającymi danymi, biorąc pod uwagę dowody z najnowszych publikacji naukowych. Podano w wątpliwość skuteczność produktu w tych wskazaniach oraz to, czy niskie zatwierdzone dawki mogą zwiększać wskaźniki oporności bakterii występujących u koni na gentamycynę. Ponadto wyższe zatwierdzone dawki (np. Genta Equine 10% roztwór do wstrzykiwań) mogą stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa zwierząt docelowych ze względu na rozpoznaną toksyczność gentamycyny względem nerek. W związku z tym stosowanie tych produktów może stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia zwierząt w kontekście braku skuteczności, a także dla bezpieczeństwa zwierząt docelowych. Dodatkowo nabycie przez drobnoustroje oporności na gentamycynę stanowiłoby poważne zagrożenie dla zdrowia zarówno ludzi, jak i zwierząt.

Przyjęto, że wskazania te nie dotyczyłyby wyłącznie tych dwóch produktów, przy czym inne weterynaryjne produkty lecznicze zawierające gentamycynę do wstrzykiwań u koni dopuszczone do obrotu w UE mają inne zatwierdzone dawki, a obawy oraz oceny dotyczyłyby ich w równym stopniu.

W związku z tym w dniu 14 lutego 2014 r. Dania przekazała Europejskiej Agencji Leków („Agencji”) powiadomienie o procedurze arbitrażowej zgodnie z art. 35 dyrektywy 2001/82/WE dotyczącej wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających gentamycynę, dostępnych w postaci roztworu do wstrzykiwań u koni. Zwrócono się do Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) o dokonanie harmonizacji wskazania (wskazań) oraz schematów dawkowania omawianych produktów, biorąc pod uwagę dostępne dane, a w szczególności w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania u zwierząt docelowych.

Procedura arbitrażowa na podstawie art. 35 dyrektywy 2001/82/WE wymaga jasnego sformułowania pytania przestawionego Komitetowi. CVMP zauważa, że zgodnie z art. 36 tejże dyrektywy zobowiązany

jest do rozpatrzenia danej sprawy oraz wydania uzasadnionej opinii w odpowiednim terminie. Zakres procedury arbitrażowej ogranicza się do oceny jakości, bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności weterynaryjnych produktów leczniczych. W związku z tym rozpatrzono wyłącznie pytania naukowe skierowane do CVMP w powiadomieniu o procedurze arbitrażowej, które wymieniono poniżej.

CVMP zauważył, że brak jest maksymalnego limitu pozostałości (MRL) gentamycyny w przypadku koni. Przyjmuje się, że pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych tą procedurą arbitrażową zostały przyznane przez właściwe organy narodowe na podstawie art. 6 ust. 3 dyrektywy 2001/82/WE. Interpretacja przepisów prawa UE oraz rozważanie zgodności z przepisami art. 6 ust. 3 dyrektywy nie leżą w kompetencjach Komitetu i w związku z tym zagadnienia te nie zostały uwzględnione w ocenie w ramach procedury arbitrażowej.

2. Omówienie dostępnych danych

Obecnie weterynaryjne produkty lecznicze zawierające gentamycynę do wstrzykiwań u koni są dopuszczone do obrotu w UE w leczeniu różnych wskazań, w tym szerokich, takich jak zakażenia dróg oddechowych, przewodu pokarmowego oraz dróg moczowo-płciowych, wywołanych przez różne patogeny docelowe. Jest to spowodowane głównie jej szybkim działaniem bakteriobójczym względem bakterii Gram-ujemnych, w przypadku których istnieje wyłącznie ograniczona liczba metod leczenia, stabilnością chemiczną oraz synergia z antybiotykami beta-laktamowymi. Zatwierdzone schematy dawkowania różnią się znacznie i obejmują dawki wynoszące 2–10 mg/kg masy ciała podawane w odstępach 8–24 godzin przez 3–5 dni.

Większość produktów do wstrzykiwań u koni zawierających gentamycynę została początkowo zatwierdzona w latach 80. i 90. XX wieku i (w porównaniu z obecnymi wymaganiami) dostępne są wyłącznie bardzo ograniczone dane na poparcie wskazań lub schematów dawkowania u koni.

Wskazania

W związku z tym, że dostępne są wyłącznie bardzo ograniczone dane na poparcie wszystkich bieżących wskazań u koni, CVMP w swoim przeglądzie skupił się głównie na ocenie obecnego piśmiennictwa naukowego oraz na danych dot. minimalnego stężenia hamującego (ang. Minimum Inhibitory Concentration, MIC).

Komitet doszedł do wniosku, że dane nie poparłyby większości obecnych szerokich wskazań. Brak danych oraz ograniczone dowody naukowe poparłyby wyłącznie wąskie wskazanie, tj. „w leczeniu zakażeń dolnych dróg oddechowych u koni, wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne wrażliwe na gentamycynę”. Wskazanie to jest zgodne z modelem dystrybucji gentamycyny, która występuje głównie w płynie zewnątrzkomórkowym.

Komitet uznał, że w przypadku każdego innego wskazania do stosowania produktu zawierającego gentamycynę do wstrzykiwań u koni wnioskodawcy/podmioty odpowiedzialne musiałyby przedłożyć odpowiednie dane, zgodnie z aktualnymi wymaganiami.

Schemat dawkowania

W ramach niniejszej procedury przedstawiono zaledwie jedno badanie własne, którego wyniki uzasadniały zatwierdzony schemat dawkowania produktu. CVMP uznał, że badanie to ma ograniczoną wartość w kontekście jego oceny. Wszystkie pozostałe schematy dawkowania wydają się zatwierdzone na podstawie raportów ekspertów, piśmiennictwa naukowego oraz charakterystyki PK/PD. Dodatkowo gentamycyna jest jednym z aminoglikozydów o najbardziej toksycznym działaniu względem nerek, o bardzo wąskim marginesie bezpieczeństwa, co budzi szczególne obawy w przypadku młodych zwierząt, tj. źrebiąt. Jednak nie przeprowadzono żadnego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania u

zwierząt docelowych z wykorzystaniem uzasadnionego schematu badania naukowego, zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w wytycznej VICH 43¹ dotyczącej bezpieczeństwa zwierząt docelowych, uwzględniającego dopuszczone schematy dawkowania oraz drogi podania u dorosłych koni i źrebiąt, w szczególności w kontekście toksyczności względem nerek wywoływanej przez gentamycynę. Przeprowadzono konsultacje z Grupą Roboczą ds. Antybiotyków (AWP) oraz Grupą Roboczą ds. Skuteczności (EWP) CVMP w sprawie szeregu aspektów bezpiecznego schematu dawkowania gentamycyny u koni.

Na podstawie wszystkich dostępnych dowodów CVMP uznał, że pojedyncza dzienna dawka wynosząca 6,6 mg gentamycyny/kg masy ciała, podawana dożylnie, stanowiłaby dawkę skuteczną, biorąc pod uwagę pożądaną charakterystykę PK/PD antybiotyku zależnego od stężenia, tj. stosunek optymalnego maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) względem MIC wynoszący 8–10 oraz zakładając wartość MIC względem bakterii na poziomie ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$. CVMP uznał, że dawka ta znalazła poparcie w doświadczeniach klinicznych, uwzględniając fakt, iż jedno podanie na dobę zmniejszyłoby ryzyko wystąpienia toksyczności względem nerek u dorosłych koni (w porównaniu do częstszych podań w ciągu doby) oraz ryzyko wystąpienia teoretycznego pojęcia oporności adaptacyjnej.

W związku z tym Komitet stwierdził, że pojedyncza dawka gentamycyny wynosząca 6,6 mg/kg masy ciała, podawana dożylnie raz na dobę przez 3–5 kolejnych dni, stanowiłaby skuteczną dawkę u dorosłych koni w przypadku stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).

Jednak w kontekście zarówno skutecznego schematu dawkowania, jak i bezpieczeństwa zwierząt docelowych uznano, że źrebięta, szczególnie nowo narodzone, istotnie różnią się od dorosłych koni. Farmakokinetyka gentamycyny zmienia się znacząco w ciągu pierwszych 2 tygodni życia źrebięcia — znacznie trudniej jest uzyskać u nowo narodzonych źrebiąt właściwe stężenia gentamycyny w osoczu krwi i dłużej pozostaje ona w organizmie, w szczególności w nerkach, niż u dorosłych zwierząt, co prowadzi do większego prawdopodobieństwa wystąpienia toksyczności względem nerek wywołanej przez gentamycynę. Nie udowodniono bezpieczeństwa zwierząt docelowych w przypadku stosowania produktów zawierających gentamycynę do wstrzykiwań u źrebiąt. W związku z tym nie zaleca się stosowania tych produktów u źrebiąt.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Obecnie weterynaryjne produkty lecznicze zawierające gentamycynę do wstrzykiwań u koni są dopuszczone do obrotu w UE w leczeniu różnych wskazań, w tym szerokich, takich jak zakażenia dróg oddechowych, przewodu pokarmowego oraz dróg moczowo-płciowych, wywołanych przez różne patogeny docelowe. Zatwierdzone schematy dawkowania różnią się znacznie i obejmują dawki wynoszące 2–10 mg/kg masy ciała podawane w odstępach 8–24 godzin przez 3–5 dni.

Na poparcie szeregu wskazań oraz schematów dawkowania dostępne są wyłącznie bardzo ograniczone dane. W związku z tym poproszono CVMP o dokonanie ponownej oceny dostępnych danych, a także o zalecenie uzasadnionych naukowo wskazań oraz bezpiecznego i skutecznego schematu dawkowania u koni.

Ocena korzyści

Gentamycynę stosuje się jako leczenie pierwszego lub drugiego wyboru w różnych sytuacjach klinicznych u koni. Jest to spowodowane głównie jej szybkim działaniem bakteriobójczym względem bakterii Gram-ujemnych, stabilnością chemiczną oraz synergia z antybiotykami beta-laktamowymi.

¹ VICH GL 43: Guideline on target animal safety for veterinary pharmaceutical products
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004361.pdf

Dodatkowo w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne u koni dostępnych jest zaledwie kilka opcji leczenia, a doświadczenie kliniczne wskazuje, że gentamycyna jest skuteczna u dorosłych koni w pojedynczej dawce dobowej wynoszącej 6,6 mg/kg masy ciała podawanej (dożylnie) przez 3–5 dni.

Nie ma wystarczających danych na poparcie obecnie zatwierdzonych wskazań. CVMP uznał, że brak danych oraz ograniczone dowody naukowe poparłyby wyłącznie wąskie wskazanie, tj. „w leczeniu zakażeń dolnych dróg oddechowych u koni, wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne wrażliwe na gentamycynę”.

Ocena ryzyka

Toksyczność względem nerek ze strony gentamycyny stanowi główne zagrożenie dla zwierzęcia docelowego, które mogłoby wystąpić w przypadku dawek leczniczych. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił badań dotyczących marginesu bezpieczeństwa stosowania obecnie zatwierdzonych schematów dawkowania. Brak jest ich również w piśmiennictwie naukowym. U dorosłych koni CVMP zaleciła schemat dawkowania wynoszący 6,6 mg/kg raz na dobę przez 3–5 dni, któremu towarzyszyły poważne ostrzeżenia zamieszczone w piśmiennictwie na temat produktu, dotyczące braku danych o bezpieczeństwie zwierząt docelowych. Szczególne obawy budzi toksyczność względem nerek u źrebiąt. W związku z tym CVMP uznał, że u źrebiąt nie należy określać konkretnego schematu dawkowania, a obecnie zatwierdzone schematy dawkowania u źrebiąt należy usunąć z informacji o produkcie ze względu na brak danych o bezpieczeństwie zwierząt docelowych, w szczególności w odniesieniu do toksyczności względem nerek.

Nadmierne stosowanie produktów zawierających gentamycynę może skutkować zwiększonym ryzykiem wystąpienia teoretycznego pojęcia oporności adaptacyjnej.

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

Stosowanie produktów zostało ograniczone do wskazania, w przypadku którego gentamycynę uznano za skuteczną na podstawie dostępnych danych i informacji.

Zaproponowano ujednolicony schemat dawkowania u dorosłych koni, zgodny z pożądaną charakterystyką PK/PD antybiotyku zależnego od stężenia oraz odzwierciedlający dostępne dane uzyskane u koni.

W informacji o produkcie umieszczono ostrzeżenia oraz rady dotyczące bezpiecznego stosowania, które odzwierciedlają brak danych o bezpieczeństwie zwierząt docelowych w przypadku koni i źrebiąt.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

CVMP uznał stosunek korzyści do ryzyka stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających gentamycynę do wstrzykiwań u koni za korzystny w następującym wskazaniu:

„w leczeniu zakażeń dolnych dróg oddechowych u koni, wywołanych przez bakterie Gram-ujemne wrażliwe na gentamycynę”.

CVMP uznał również, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających gentamycynę do wstrzykiwań u koni będzie korzystny, gdy dawkowanie u dorosłych koni (przy odpowiednich ostrzeżeniach oraz zaleceniach dotyczących dawkowania) zostanie zmienione w następujący sposób:

„pojedyncza dawka gentamycyny wynosząca 6,6 mg/kg masy ciała, podawana dożylnie raz na dobę przez 3–5 kolejnych dni.

W celu ustalenia właściwej dawki i uniknięcia niedostatecznego dawkowania lub przedawkowania należy z jak największą dokładnością określić masę ciała. Nie należy przekraczać schematu dawkowania”.

CVMP uznał stosunek korzyści do ryzyka stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających gentamycynę do wstrzykiwań u koni za niekorzystny w przypadku źrebiąt. W związku z tym nie zaleca się stosowania tych produktów u źrebiąt.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla użytkownika

Zważywszy, że

- na podstawie dostępnych danych CVMP uznał wskazanie do stosowania zawarte w aneksie III za uzasadnione,
- na podstawie dostępnych danych CVMP uznał konieczność dokonania zmiany schematu dawkowania zgodnie z opisem w aneksie III,
- na podstawie dostępnych danych CVMP uznał, że z informacji o produkcie należy usunąć wszystkie pozostałe wskazania i schematy dawkowania u koni,
- CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych weterynaryjnych produktów leczniczych jest korzystny (patrz aneks I) pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie,

CVMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających gentamycynę w postaci roztworu do wstrzykiwań u koni w celu wprowadzenia poprawek do charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotek dla użytkownika przedstawionych w aneksie III.

Aneks III

Poprawki w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla użytkownika

Charakterystyka produktu leczniczego

W odniesieniu do już zatwierdzonego gatunku docelowego — koni — należy stosować następującą treść:

4.1. Gatunek docelowy

Konie (konie nieprzeznaczone do produkcji żywności).

4.2. Wskazania do stosowania z wyszczególnieniem gatunków docelowych

„w leczeniu zakażeń dolnych dróg oddechowych u koni, wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne wrażliwe na gentamycynę”.

4.3. Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach rozpoznanego zaburzenia czynności nerek.

Nie stosować w przypadkach rozpoznanej nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie przekraczać proponowanego schematu dawkowania.

4.5. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Konie:

Wiadomo, że gentamycyna wywołuje toksyczość względem nerek nawet w dawkach leczniczych. Podczas stosowania gentamycyny obserwowano również pojedyncze przypadki ototoksyczości. Dla zatwierdzonego schematu dawkowania nie określono marginesu bezpieczeństwa. Gentamycyna jako taka ma wąski margines bezpieczeństwa stosowania. W związku z tym produkt należy stosować wyłącznie na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka dokonanej przez odpowiedzialnego lekarza weterynarii u każdego konia z osobna, z uwzględnieniem dostępnych alternatywnych metod leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia toksyczości względem nerek leczonemu zwierzętom należy zapewnić odpowiednie nawodnienie oraz, jeśli to konieczne, podjąć płynoterapię.

Zaleca się dokładne kontrolowanie koni leczonych gentamycyną. Kontrola ta obejmuje ocenę odpowiednich parametrów czynności nerek we krwi (np. kreatyniny i mocznika) oraz badanie moczu (np. pod kątem stosunku gamma-glutamylotranspeptydazy do kreatyniny). Zaleca się również terapeutyczne kontrolowanie stężenia gentamycyny we krwi z uwagi na rozpoznaną zmienność osobniczą pod względem maksymalnych i minimalnych stężeń gentamycyny w osoczu. Jeśli kontrolowanie parametrów krwi jest możliwe, docelowe maksymalne stężenia gentamycyny w osoczu powinny wynosić ok. 16–20 µg/ml.

Szczególną ostrożność należy zachować podczas podawania gentamycyny z innymi produktami leczniczymi o potencjalnej toksyczości względem nerek (zawierającymi np. NLPZ, furosemid oraz inne aminoglikozydy).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania gentamycyny u źrebiąt. Brak jest wiedzy na temat dodatkowego działania gentamycyny względem nerek źrebiąt, w szczególności nowo narodzonych. Obecna wiedza sugeruje, że u źrebiąt, w szczególności nowo narodzonych, istnieje większe ryzyko wystąpienia toksyczości względem nerek wywołanej gentamycyną w porównaniu z osobnikami dorosłymi. Różnice pomiędzy nerkami nowo narodzonych źrebiąt i dorosłych osobników polegają m.in. na wolniejszym klirensie gentamycyny u źrebiąt. U nowo narodzonych źrebiąt nie określono marginesu bezpieczeństwa stosowania leku. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu u źrebiąt. Jeśli to tylko możliwe, stosowanie produktu należy zawsze oprzeć na badaniu wrażliwości bakterii wyizolowanych z organizmu zwierzęcia. Gentamycyna to lek przeciwdrobnoustrojowy o wąskim spektrum, działający na bakteriobójczo względem bakterii Gram-ujemnych i nie działający na bakterie beztlenowe oraz mykoplazmy. Gentamycyna nie przedostaje się do wnętrza komórek ani do ropni.

Gentamycyna ulega dezaktywacji w obecności pozostałości po reakcji zapalnej, w środowisku ubogim w tlen oraz przy niskim pH.

Nie należy przekraczać schematu dawkowania. Stosowanie produktu niezgodne z instrukcją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) zwiększa ryzyko wystąpienia toksyczności względem nerek i może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania bakterii opornych na gentamycynę. Zaleca się szczególną ostrożność w przypadku stosowania gentamycyny u koni starszych, koni z gorączką, endotoksemią i posocznicą oraz koni odwodnionych.

4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo stosowania u ciężarnych klaczy jest nieznane. Jednak badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały toksyczność względem nerek u płodu. Stosować wyłącznie na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka jego stosowania, przeprowadzonej przez odpowiedzialnego weterynarza.

4.9. Dawkowanie i droga podania

Konie:

Podanie dożylnie.

Pojedyncza dawka gentamycyny wynosząca 6,6 mg/kg masy ciała, podawana dożylnie raz na dobę przez 3–5 kolejnych dni.

W celu ustalenia właściwej dawki i uniknięcia niedostatecznego dawkowania lub przedawkowania należy z jak największą dokładnością określić masę ciała. Nie należy przekraczać schematu dawkowania.

Nie zaleca się stosowania gentamycyny u źrebiąt i nowo narodzonych koni.

4.11. Okres(-y) karencji

Produkt niedopuszczony do stosowania u koni wytwarzających mleko lub mięso przeznaczone do spożycia przez ludzi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, gentamycyna.

Kod ATCvet: QJ01GB03

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Siarczan gentamycyny posiada charakterystykę zabijania bakterii zależną od stężenia. Stopień zabijania zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia gentamycyny powyżej stężenia minimalnego (MIC) dla danego patogenu Gram-ujemnego, przy optymalnym stosunku maksymalnego stężenia w surowicy krwi (C_{max}) do MIC wynoszącym 8–10.

Siarczan gentamycyny działa bakteriobójczo poprzez trwałe łączenie się z podjednostkami rybosomalnymi 30S i działa za pośrednictwem dwóch różnych mechanizmów. W jednym mechanizmie gentamycyna może zakłócać prawidłową polimeryzację aminokwasów i elongację łańcucha białkowego. Mechanizm ten występuje przy dużych stężeniach. Inny mechanizm, który uaktywnia się w małych stężeniach, powoduje, iż tRNA nieprawidłowo odczytuje kodony aminokwasowe i zaburzona zostaje korekcja błędów. Prowadzi to do powstawania nieprawidłowych sekwencji aminokwasów i białek nonsensownych.

Substancja ta charakteryzuje się wysoką polarnością i hydrofilowością, a jej transport wydaje się być aktywnym procesem ściśle powiązany z transportem elektronów, fosforylacją oksydacyjną oraz chinonami łańcucha oddechowego w błonie komórkowej. Gentamycyna jest dystrybuowana głównie w płynach zewnątrzkomórkowych. Gentamycyna nie jest dystrybuowana w płynie mózgowo-rdzeniowym. Gentamycynę uznaje się środek przeciwdrobnoustrojowy o wąskim spektrum działania bakteriobójczego w zakażeniach wywołanych przez bakterie Gram-ujemne (np. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). Gentamycyna nie działa na bakterie beztlenowe ani na mykoplazmy. Gentamycyna nie

przedostaje się do wnętrza komórek ani do ropni. Gentamycyna ulega dezaktywacji w obecności pozostałości po reakcji zapalnej, w środowisku ubogim w tlen oraz przy niskim pH. Gentamycyna jest eliminowana w postaci niezmienionej przez nerki poprzez filtrację kłębuszkową w ilości odpowiadającej 85–95% podanej dawki.

Różne szczepy bakterii, wykorzystując różne mechanizmy, wytworzyły oporność na aminoglikozydy takie jak gentamycyna. Najczęstszym typem oporności na aminoglikozydy jest modyfikacja enzymatyczna. Zidentyfikowano ponad 50 różnych enzymów. Modyfikacja enzymatyczna skutkuje wysokim poziomem oporności. Geny kodujące enzymy, które modyfikują aminoglikozydy, znajdują się zazwyczaj w plazmidach i transpozonach.

Istnieją trzy typy enzymów modyfikujących aminoglikozydy:

1. N-acetylotransferazy (AAC) — katalizują acetylację grupy aminowej zależną od acetylo-CoA
2. O-adenylotransferazy (ANT) — katalizują adenylację grupy hydroksylowej zależną od ATP
3. O-fosfotransferazy (APH) — katalizują fosforylację grupy hydroksylowej zależną od ATP

Dwa inne mechanizmy oporności obejmują mutacje rybosomalne miejsca wiązania aminoglikozydów — podjednostki 30S — oraz zmniejszanie przez bakterie przepuszczalności dla aminoglikozydów.

Oznakowanie opakowań:

[W odniesieniu do już zatwierzonego gatunku docelowego — koni — należy stosować następującą treść:](#)

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Konie (konie nieprzeznaczone do produkcji żywności).

8. OKRES KARENCCI

Produkt niedopuszczony do stosowania u koni wytwarzających mleko lub mięso przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Ulotka dołączona do opakowania:

[W odniesieniu do już zatwierzonego gatunku docelowego — koni — należy stosować następującą treść:](#)

4. WSKAZANIA

„w leczeniu zakażeń dolnych dróg oddechowych u koni, wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne wrażliwe na gentamycynę”.

5. PRZECIWSKAZANIA

Nie stosować w przypadkach rozpoznanego zaburzenia czynności nerek.

Nie stosować w przypadkach rozpoznanej nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie przekraczać proponowanego schematu dawkowania.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Konie (konie nieprzeznaczone do produkcji żywności).

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Konie:

Podanie dożylnie.

Pojedyncza dawka gentamycyny wynosząca 6,6 mg/kg masy ciała, podawana dożylnie raz na dobę przez 3–5 kolejnych dni.

W celu ustalenia właściwej dawki i uniknięcia niedostatecznego dawkowania lub przedawkowania należy z jak największą dokładnością określić masę ciała. Nie należy przekraczać schematu dawkowania.

Nie zaleca się stosowania gentamycyny u źrebiąt i nowo narodzonych koni.

10. OKRES KARENCJI

Produkt niedopuszczony do stosowania u koni wytwarzających mleko lub mięso przeznaczone do spożycia przez ludzi.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Konie:

Wiadomo, że gentamycyna wywołuje toksyczność względem nerek nawet w dawkach leczniczych. Podczas stosowania gentamycyny obserwowano również pojedyncze przypadki ototoksyczności. Dla zatwierdzonego schematu dawkowania nie określono marginesu bezpieczeństwa. Gentamycyna jako taka ma wąski margines bezpieczeństwa stosowania. W związku z tym produkt należy stosować wyłącznie na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka dokonanej przez odpowiedzialnego lekarza weterynarii u każdego konia z osobna, z uwzględnieniem dostępnych alternatywnych metod leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia toksyczności względem nerek leczonym zwierzętom należy zapewnić odpowiednie nawodnienie oraz, jeśli to konieczne, podjąć płynoterapię.

Zaleca się dokładne kontrolowanie koni leczonych gentamycyną. Kontrola ta obejmuje ocenę odpowiednich parametrów czynności nerek we krwi (np. kreatyniny i mocznika) oraz badanie moczu (np. pod kątem stosunku gamma-glutamylotranspeptydazy do kreatyniny). Zaleca się również terapeutyczne kontrolowanie stężenia gentamycyny we krwi z uwagi na rozpoznaną zmienność osobniczą pod względem maksymalnych i minimalnych stężeń gentamycyny w osoczu. Jeśli kontrolowanie parametrów krwi jest możliwe, docelowe maksymalne stężenia gentamycyny w osoczu powinny wynosić ok. 16–20 µg/ml.

Szczególną ostrożność należy zachować podczas podawania gentamycyny z innymi produktami leczniczymi o potencjalnej toksyczności względem nerek (zawierającymi np. NLPZ, furosemid oraz inne aminoglikozydy).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania gentamycyny u źrebiąt. Brak jest wiedzy na temat dodatkowego działania gentamycyny względem nerek źrebiąt, w szczególności nowo narodzonych. Obecna wiedza sugeruje, że u źrebiąt, w szczególności nowo narodzonych, istnieje większe ryzyko wystąpienia toksyczności względem nerek wywołanej gentamycyną w porównaniu z osobnikami dorosłymi. Różnice pomiędzy nerkami nowo narodzonych źrebiąt i dorosłych osobników polegają m.in. na wolniejszym klirensie gentamycyny u źrebiąt. U nowo narodzonych źrebiąt nie określono marginesu bezpieczeństwa stosowania leku. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu u źrebiąt. Jeśli to tylko możliwe, stosowanie produktu należy zawsze oprzeć na badaniu wrażliwości bakterii wyizolowanych z organizmu zwierzęcia. Gentamycyna to lek przeciwdrobnoustrojowy o wąskim spektrum, działający na bakteriobójczo względem bakterii Gram-ujemnych i nie działający na bakterie beztlenowe oraz mykoplazmy. Gentamycyna nie przedostaje się do wnętrza komórek ani do ropni.

Gentamycyna ulega dezaktywacji w obecności pozostałości po reakcji zapalnej, w środowisku ubogim w tlen oraz przy niskim pH.

Nie należy przekraczać schematu dawkowania. Stosowanie produktu niezgodne z instrukcją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) zwiększa ryzyko wystąpienia toksyczności względem nerek i może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania bakterii opornych na gentamycynę. Zaleca się szczególną ostrożność w przypadku stosowania gentamycyny u koni starszych, koni z gorączką, endotoksemią i posocznicą oraz koni odwodnionych.

Ciąża:

Bezpieczeństwo stosowania u ciężarnych klaczy jest nieznanne. Jednak badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały toksyczność względem nerek u płodu. Stosować wyłącznie na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka jego stosowania przeprowadzonej przez odpowiedzialnego weterynarza.