

การศึกษาทบทวนการกำหนดระยะหยุดยาในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน
สำหรับสัตว์ที่มี Gentamicin เป็นส่วนประกอบ ในรูปแบบยาฉีด

โดย

นางสาวกษณิศ ใฝ่ป้อง

เลขที่ตำแหน่ง 146

กลุ่มส่งเสริมเภสัชเคมีภัณฑ์

กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

พุทธศักราช 2566

คำนำ

โรคติดเชื้อแบคทีเรียในสัตว์ยังคงเป็นปัญหาการเจ็บป่วยที่สำคัญทั้งในสัตว์เลี้ยงและสัตว์ในฟาร์มเพื่อการบริโภค ยาต้านจุลชีพจึงเป็นยากลุ่มสำคัญที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวาง ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อสุขภาพของสัตว์โดยตรงหรือต่อผู้บริโภคได้จากผลข้างเคียงของยาในกรณีที่มีการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมหรือเกิดสารตกค้างในเนื้อเยื่อสัตว์บริโภค ปัญหาการตกค้างของยาต้านจุลชีพในเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์ที่ได้จากสัตว์และปัญหาเชื้อดื้อยาจึงเป็นประเด็นสำคัญที่ควรเร่งดำเนินการป้องกันหรือลดการเกิดอุบัติการณ์ปัญหาเหล่านี้

ยาเจนตามัยซินเป็นยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ ที่ยังไม่พบว่ามีฤทธิ์ดื้อยาจากสัตว์มาสู่คน แต่มีแนวโน้มที่อาจเกิดอุบัติการณ์การดื้อยาในมนุษย์ได้หากมีการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม การใช้ยารักษาสัตว์ในการปศุสัตว์เป็นกิจกรรมหนึ่งที่สามารถก่อให้เกิดปัญหาการดื้อยาได้ เพื่อให้หน่วยงานของรัฐ เอกชน และประชาชนได้ทราบข้อมูลและตระหนักถึงความสำคัญในการใช้ยาเจนตามัยซิน อันตรายที่เกิดจากการตกค้างของยาในเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์ ผู้เขียนจึงได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพ ข้อมูลทางวิชาการของยาเจนตามัยซิน และการใช้ยาในประเทศไทยและต่างประเทศ ได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกาและกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป

ผู้เขียนคาดหวังว่าเอกสารวิชาการฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ในการพิจารณาอนุญาตทะเบียนตำรับยาสำหรับสัตว์ พร้อมทั้งใช้เป็นข้อมูลในการพิจารณาทบทวนทะเบียนตำรับยาเจนตามัยซินที่ใช้ในสัตว์และการกำหนดระยะหยุดยาที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

ในปัจจุบันการพัฒนาและการขยายตัวของการเลี้ยงสัตว์มีเพิ่มมากขึ้น การทำปุศสัตว์เพื่อผลิตเป็นอาหารสำหรับมนุษย์บริโภคก็เพิ่มมากขึ้นตามไปด้วย อย่างไรก็ตามพบว่าปัญหาโรคติดเชื้อในสัตว์ยังคงเป็นปัญหาสำคัญที่ยังไม่สามารถทำการควบคุมได้ทั้งหมด โรคติดเชื้อจากแบคทีเรียหลายๆ โรคที่พบในสัตว์เหมือนหรือคล้ายกับที่พบในมนุษย์ ดังนั้นการใช้อย่างยาด้านจุลชีพเพื่อควบคุมและรักษาโรคในสัตว์ยังคงมีความจำเป็นอย่างต่อเนื่องเพื่อลดอันตรายจนถึงชีวิตในสัตว์และเป็นการควบคุมโรคไม่ให้แพร่กระจายไปยังสัตว์ตัวอื่นๆ หรือสัตว์กลุ่มอื่นๆ ด้วย การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์นั้นจึงควรใช้เมื่อมีความจำเป็นต้องใช้ ควรเป็นยาที่เลือกออกฤทธิ์ต่อเชื้อที่ทำให้เกิดโรคเฉพาะและควรเป็นยาที่ทำให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ยากหรือไม่เกิดเลย ซึ่งความจำเป็นในการใช้ยาปฏิชีวนะรวมทั้งยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ ในวงการเลี้ยงสัตว์จึงส่งผลทำให้เกิดปัญหาการตกค้างของยาในเนื้อสัตว์ที่บริโภคในผลิตภัณฑ์ชนิดต่างๆ และยังคงเป็นปัญหาอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้หลังจากที่สัตว์ได้รับยาไม่ว่าจะให้โดยวิธีใดๆ ก็ตามจะพบว่ายาบางส่วนหรือยาที่มีการเปลี่ยนแปลงไปอยู่ในรูปเมตาบอไลต์หรือบางส่วนของยาที่มีการเสื่อมสลายไปเมื่ออยู่ในร่างกายสัตว์จะมีการสะสมอยู่ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ซึ่งมากหรือน้อยแตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของยาและชนิดของเนื้อเยื่อ ถ้าสัตว์เหล่านี้ถูกนำไปใช้เพื่อบริโภคเป็นอาหารโดยที่ยังมียาตกค้างอยู่ในเนื้อเยื่อส่วนใดส่วนหนึ่งแล้วจะมีผลทำให้ผู้บริโภคได้รับยาเข้าไปด้วย ซึ่งถ้าหากได้รับอยู่เป็นประจำหรือได้รับอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน ๆ อาจก่อให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพของผู้บริโภคได้ ซึ่งการกำหนดระยะเวลาหยุดยาที่เป็นมาตรฐานและเป็นปัจจุบันบนฉลากและเอกสารกำกับยาเป็นวิธีหนึ่งที่ช่วยลดการตกค้างของยาในผลิตภัณฑ์เนื้อสัตว์

จากการทบทวนการกำหนดระยะเวลาหยุดยาในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ที่มีตัวยา เจนตามัยซินเป็นตัวยาสำคัญในตำรับยา รูปแบบยาชนิด พบว่า ทะเบียนตำรับยาเจนตามัยซินสำหรับสัตว์ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยนั้นส่วนใหญ่เป็นทะเบียนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นระยะเวลานาน และบางส่วนมีการขึ้นทะเบียนใหม่โดยตามหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับสัตว์ในปัจจุบันจะอ้างอิงข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากเอกสารกำกับยาต้นแบบ (Summary of Product Characteristic) ที่เผยแพร่โดยหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาของประเทศที่มีความน่าเชื่อถือ ซึ่งก็จะมีข้อมูลที่ถูกปรับปรุงตามการศึกษาที่มากขึ้น จึงทำให้ระยะเวลาหยุดยาที่แสดงบนฉลากและเอกสารกำกับยาในแต่ละทะเบียนนั้นมีความแตกต่างกันมาก จากข้อมูลทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยจึงพบว่าระยะเวลาหยุดยาในเนื้อสัตว์มีค่าระยะเวลาตั้งแต่ 2 วัน จนถึง 214 วัน ซึ่งอาจทำให้เกิดความสับสนต่อเกษตรกรและผู้ขาย ในการกำหนดระยะเวลาหยุดยาก่อนนำสัตว์มาแปรรูปเพื่อบริโภคได้ ดังนั้นการกำหนดระยะเวลาหยุดยาบนฉลากและเอกสารกำกับยาให้เป็นมาตรฐานเดียวกันจึงเป็นวิธีหนึ่งที่ช่วยลดการตกค้างของยาในผลิตภัณฑ์เนื้อสัตว์

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ก
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร	ข
สารบัญ	ค
สารบัญภาพ	ง
สารบัญตาราง	จ
บทที่ 1	1
บทนำ	1
ความเป็นมา	1
วัตถุประสงค์	2
ขอบเขตการศึกษาวิจัย	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
บทที่ 2	3
ทบทวนวรรณกรรม	3
1. ข้อมูลวิชาการเกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพ	3
2. ข้อมูลวิชาการของยา Gentamicin	7
บทที่ 3	10
วิธีการศึกษา	10
บทที่ 4	11
ผลการศึกษา	11
1. การใช้ยาเจนตามัยซินในประเทศสหรัฐอเมริกา	11
2. การใช้ยาเจนตามัยซินในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป	11
3. การใช้ยาเจนตามัยซินในประเทศไทย	13
4. การวิเคราะห์เปรียบเทียบประยะหยุดยาเจนตามัยซินของประเทศสหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป และประเทศไทย	15
5. แนวทางการกำหนดระยะหยุดยาในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ ที่มีเจนตามัยซินเป็นส่วนประกอบ รูปแบบยาฉีด	19
บทที่ 5	21
สรุปและข้อเสนอแนะ	21
เอกสารอ้างอิง	23
ภาคผนวก	24

สารบัญ สารบัญภาพ

ภาพที่ 1	โครงสร้างทางเคมีของยาเจนตามัยซิน	หน้า 8
----------	----------------------------------	-----------

สารบัญตาราง

ตาราง		หน้า
	ตารางที่ 1 การใช้ยาที่มีเจนตามัยซินเป็นตัวยาสำคัญในตำรับยาของประเทศสหรัฐอเมริกา	11
	ตารางที่ 2 การใช้ยาที่มียาเจนตามัยซินเป็นตัวยาสำคัญ รูปแบบยาฉีด ในตำรับยาในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป	11
	ตารางที่ 3 รูปแบบยาฉีด ความแรง วิธีการใช้ ประเภทสัตว์ และระยะหยุดยาของยาเจนตามัยซินในประเทศไทย	13
	ตารางที่ 4 ตารางเปรียบเทียบระยะหยุดยาของยาเจนตามัยซินใน สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป และประเทศไทย	15
	ตารางที่ 5 แนวทางการกำหนดระยะหยุดยา Gentamicin รูปแบบยาฉีด (solution for injection) ในสัตว์บริโภคน	20

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมา

ในปัจจุบันการพัฒนาและการขยายตัวของการเลี้ยงสัตว์เศรษฐกิจมีเพิ่มมากขึ้น การทำปศุสัตว์เพื่อผลิตเป็นอาหารสำหรับมนุษย์บริโภคก็มากขึ้นเช่นกัน อย่างไรก็ตามพบว่าปัญหาโรคติดเชื้อในสัตว์ยังคงเป็นปัญหาสำคัญที่ยังไม่สามารถทำการควบคุมได้ทั้งหมด โรคติดเชื้อจากแบคทีเรียหลายๆโรคที่พบในสัตว์เหมือนหรือคล้ายกับที่พบในมนุษย์ ดังนั้นการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อควบคุมและรักษาโรคในสัตว์ยังคงมีความจำเป็นอย่างต่อเนื่อง เพื่อลดอันตรายจนถึงชีวิตในสัตว์และเป็นการควบคุมโรคไม่ให้แพร่กระจายไปยังสัตว์ตัวอื่น ๆ หรือสัตว์กลุ่มอื่น ๆ ด้วย และเพื่อลดความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นสำหรับธุรกิจการเลี้ยงสัตว์เศรษฐกิจ

ความจำเป็นในการใช้ยาปฏิชีวนะรวมทั้งยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ ในวงการเลี้ยงสัตว์เศรษฐกิจจึงส่งผลทำให้เกิดปัญหาการตกค้างของยาในเนื้อสัตว์ที่ใช้บริโภคในผลิตภัณฑ์ชนิดต่างๆ และยังคงเป็นปัญหาอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้หลังจากที่สัตว์ได้รับยาไม่ว่าจะให้โดยวิธีใดๆก็ตามจะพบว่ายาบางส่วนหรือยาที่มีการเปลี่ยนแปลงไปอยู่ในรูปเมตาบอไลต์ หรือบางส่วนของยาที่มีการเสื่อมสลายไปเมื่ออยู่ในร่างกายสัตว์จะมีการสะสมอยู่ในเนื้อเยื่อต่างๆ ซึ่งมากหรือน้อยแตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของยาและชนิดของเนื้อเยื่อ ถ้าสัตว์เหล่านี้ถูกนำไปใช้เพื่อบริโภคเป็นอาหารโดยที่ยังมียาตกค้างอยู่ในเนื้อเยื่อส่วนใดส่วนหนึ่งแล้วจะมีผลทำให้ผู้บริโภคได้รับยาเข้าไปด้วย ซึ่งถ้าหากได้รับอยู่เป็นประจำหรือได้รับอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานๆ อาจก่อให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพอนามัยของผู้บริโภคได้

ยาเจนตามัยซิน (Gentamicin) เป็นยาในกลุ่ม Aminoglycoside ใช้ในการรักษาการติดเชื้อแกรมลบรูปแท่งที่ รุนแรง ได้แก่ *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* และ *Acinitobacter* โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน แบบ irreversible และสามารถฆ่าเชื้อได้เร็ว โดยความสามารถในการฆ่าเชื้อขึ้นกับความเข้มข้นของยา ยาเจนตามัยซินถูกดูดซึมได้ดี เมื่อให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อโดยพบความเข้มข้นสูงสุดในเลือด (peak plasma concentration) หลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อแล้ว 30-90 นาที คล้ายกับการให้ยาแบบหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ 30-60 นาที จะพบระดับยาสูงสุดในพลาสมาประมาณ 30 นาที หลังจากให้ยาเสร็จแล้ว ยาจะขับถ่ายออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งมักจะขับถ่ายออกมาในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ในรายที่ไตทำหน้าที่บกพร่องหรือในรายที่ได้รับยาซ้ำในขนาดสูงจะเกิดการสะสมยาในเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ ของร่างกายและทำให้เกิดพิษจากยาได้^(1,2)

ในปัจจุบันยาเจนตามัยซิน ที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ รูปแบบยาฉีดในประเทศไทยมีทั้งหมด 38 ตำรับ ส่วนมากเป็นตำรับยาที่เคยได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นระยะเวลานานหรือเป็นทะเบียนที่โอนถ่ายจากทะเบียนเดิมที่เคยขึ้นทะเบียนเป็นเวลานาน ดังนั้นข้อมูลทางวิชาการของยาแต่ละตำรับอาจเป็นข้อมูลเก่า ยาเจนตามัยซินที่ได้รับขึ้นทะเบียนในประเทศไทยระบุการใช้ต่อชนิดสัตว์บริโภคดังต่อไปนี้ได้แก่ สุกร โค และไก่ โดยมีระยะหยุดยาที่กำหนดไว้ในแต่ละตำรับมีความหลากหลายไม่เท่ากัน ซึ่งอาจเป็นปัญหาในการนำไปใช้ของเกษตรกรในการกำหนดระยะเวลาหยุดยาก่อนส่งสัตว์เข้าโรงฆ่าเพื่อการบริโภคได้ ส่งผลให้เกิดปัญหาการตกค้างของยาในเนื้อเยื่อสัตว์ที่นำมาบริโภคหรือผลิตภัณฑ์จากสัตว์นั้นที่อาจมีการสะสมและ

ส่งผลเสียต่อผู้บริโภค ในการนี้จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการทบทวนการใช้ยาเจนตามัยซินในสัตว์บริโภค

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาข้อมูลทางวิชาการเกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพ และยาเจนตามัยซิน ทั้งด้านคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์และการใช้ยาเจนตามัยซิน
2. เพื่อศึกษาข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาเจนตามัยซิน ที่ใช้สำหรับสัตว์บริโภคในประเทศไทย เปรียบเทียบกับข้อมูลการใช้ยาในต่างประเทศ
3. เพื่อเสนอแนวทางการกำหนดระยะหยุดยาในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ที่มีเจนตามัยซินเป็นส่วนประกอบรูปแบบยาฉีด

ขอบเขตการศึกษาวิจัย

ศึกษาข้อมูลพื้นฐานของยาเจนตามัยซิน ข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาเจนตามัยซิน ที่ใช้สำหรับสัตว์ในประเทศไทย เปรียบเทียบและวิเคราะห์ข้อมูลการใช้ยาในต่างประเทศ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ที่มีเจนตามัยซินเป็นส่วนประกอบรูปแบบยาฉีด มีการปรับแก้ไขข้อความการกำหนดระยะหยุดยาให้เหมาะสมเป็นไปตามมาตรฐานสากล
2. ลดปัญหาการเกิดสารตกค้างในเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์ ทำให้ปลอดภัยต่อผู้บริโภค

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

1. ข้อมูลวิชาการเกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพ⁽³⁾

ยาต้านจุลชีพหรือยาปฏิชีวนะ เป็นยาอีกกลุ่มหนึ่งที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยมีจุดประสงค์เพื่อให้ยาไปออกฤทธิ์ทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพที่ทำให้เกิดโรคในสัตว์ แต่บางครั้งอาการป่วยของสัตว์ก็อาจจะไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อหรือเป็นการติดเชื้อชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อยาที่เลือกใช้ ทำให้การใช้ยาต้านจุลชีพในครั้งนั้นไม่ประสบผลสำเร็จในการรักษา หรือสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายเกินความจำเป็น

ดังนั้นก่อนตัดสินใจใช้ยาต้านจุลชีพ หรือตัดสินใจเลือกใช้ยาต้านจุลชีพตัวใดตัวหนึ่ง มีข้อควรคำนึงดังนี้

1) ต้องคำนึงถึงความสัมพันธ์ระหว่างความไวของเชื้อและระดับยาในร่างกาย นั่นคือต้องคำนึงถึงขนาดของยาที่ให้และพฤติกรรมของยาซึ่งได้แก่ กระบวนการดูดซึม การกระจายตัว และการกำจัดยาออกจากร่างกาย

2) ใช้ยาต้านจุลชีพในระยะเวลาที่สั้นที่สุดเท่าที่จะทำได้โดยคำนึงถึงหลักการทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ประกอบกัน ทั้งนี้เพื่อลดโอกาสที่ยาต้านจุลชีพจะไปทำลายจุลชีพประจำถิ่น และเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดเชื้อดื้อยาของเชื้อจุลชีพ

3) ต้องคำนึงถึงอันตรายและฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของยาที่มีต่อร่างกาย

4) ไม่ควรเลือกใช้ยาต้านจุลชีพในกลุ่ม aminoglycosides กับเชื้อจุลชีพในกลุ่มแบคทีเรียที่เจริญได้ในภาวะที่ไม่มีออกซิเจน (anaerobic bacteria) เนื่องจากการเข้าสู่เซลล์เชื้อจุลชีพของยาในกลุ่มนี้มีระยะที่ต้องอาศัยออกซิเจน ในขณะที่ anaerobic bacteria อาศัยในบริเวณที่ปราศจากออกซิเจน หรือไม่ควรเลือกใช้ยา polymyxins กับเชื้อจุลชีพในกลุ่มแกรมบวก เนื่องจากเชื้อจุลชีพแกรมบวกนั้นปราศจาก phosphatidylethanolamine ซึ่งเป็นตำแหน่งเป้าหมายในการทำงานของยา

5) ควรใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อในกรณีที่มีสัตว์มีภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ หรือในสัตว์ป่วยวิกฤต

1.1. ความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพ⁽³⁾

ในการรักษาโรคถ้าให้ยากับสัตว์ป่วยและสัตว์หายเป็นปกติดีเรียกว่าเชื่อนั้นไวต่อยา แต่กรณีที่ให้ยารักษาแล้วสัตว์ไม่หายป่วยเรียกว่า เชื้อดื้อยา

ความไวของเชื้อต่อยาแต่ละชนิดสามารถหาได้จากการทดสอบในห้องปฏิบัติการ ซึ่งผลที่ได้จะไม่เกี่ยวข้อง กับลักษณะในตัวสัตว์ เช่น ไม่เกี่ยวข้อง กับพฤติกรรมของยาในสัตว์แต่ละชนิดซึ่งแตกต่างกัน ไม่เกี่ยวข้อง กับกระบวนการป้องกันตัวที่ต่างกัน ตลอดจนปฏิกิริยาที่มีต่อกันระหว่างเชื้อและยาในร่างกาย ดังนั้นเพื่อให้ได้ผลดีในการรักษาจึงควรให้มีปริมาณยาในบริเวณหรือตำแหน่งที่มีการติดเชื่อนั้นมีปริมาณยาที่สูงพอจะฆ่าหรือทำลายหรือยับยั้งเชื้อได้ในระยะเวลาที่เหมาะสมต่อการกำจัดเชื้อของร่างกาย เช่น อวัยวะบางส่วน

ของร่างกาย เช่น สมอ งา หรือต่อมลูกหมาก เป็นอวัยวะที่มักจะพบยาได้น้อยกว่าในเลือด

1.2 การกำหนดขนาดของยาต้านจุลชีพ⁽³⁾

ความไวของเชื้อที่มีต่อยาและข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์จะช่วยในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับสัตว์ชนิดนั้นๆ แต่ในการใช้ยาควรจะต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ ที่อาจทำให้การใช้ยาไม่ได้ผล เช่น สัตว์แต่ละตัวจะมีระดับยาในเลือดได้ไม่เท่ากัน หรือระดับยาในเลือดอาจไม่สัมพันธ์กับระดับยาในอวัยวะที่มีการติดเชื้อและยาอาจกระจายไปยังอวัยวะที่มีการติดเชื้อได้ไม่ดีเท่าที่ควร หรืออาจมียาบางส่วนที่ถูกทำลายไปโดยเอนไซม์ หรือการเปลี่ยนแปลงของสภาพกรด-ด่างในร่างกาย

ดังนั้นขนาดยาที่แนะนำจะต้องเป็นขนาดที่ทำให้ระดับยาในเนื้อเยื่ออยู่สูงกว่าค่าความไวของเชื้อที่มีต่อยา (Minimum inhibitor concentration : MIC) ซึ่งอาจทำได้โดยให้ยาในระดับสูงเพื่อให้ระดับยาอยู่เหนือ MIC ในทันที หรือให้ยาขนาดปานกลางติดต่อกันหลายๆ ครั้ง เพื่อให้ระดับยาอยู่เหนือ MIC ตลอดเวลาที่ให้ยา เพื่อหวังให้ยาสามารถออกฤทธิ์หรือกำจัดเชื้อได้ ในขณะที่เดียวกันขนาดยาที่เลือกให้ นั้นต้องไม่เป็นอันตรายทั้งในทางตรง และทางอ้อมต่อตัวสัตว์ป่วยด้วย

1.3 หลักในการเลือกให้ยาต้านจุลชีพ⁽³⁾

1.3.1 ควรใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อที่ทำให้เกิดโรคโดยเฉพาะ และมีผลกระทบต่อร่างกายสัตว์น้อยที่สุด

1.3.2 ควรเลือกให้ยาต้านจุลชีพที่ทำให้เกิดการดื้อยาได้ยากหรือไม่เกิดเลย

1.3.3 ควรเลือกให้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ในการทำลายเชื้อมากกว่าเพียงแต่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญหรือยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อเท่านั้น

1.3.4 ฤทธิ์ยาต้องไม่ถูกทำลายหรือไม่ถูกทำให้มีฤทธิ์น้อยลงจากน้ำหล่อเลี้ยงร่างกาย น้ำเลือด น้ำหนอง หรือเอนไซม์ต่างๆ

1.3.5 มีการดูดซึมและกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี และให้ความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงเพียงพอ

1.3.6 ควรเลือกให้ยาที่ขับถ่ายออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่

1.3.7 ใช้ยาต้านจุลชีพเมื่อจำเป็นเท่านั้น

1.3.8 พยายามอย่าให้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันโรคโดยไม่จำเป็น

1.3.9 ต้องใช้ยาตามขนาดและระยะเวลาที่กำหนดให้ใช้อย่างเคร่งครัด ยกเว้นในกรณีที่เป็นโรคเกี่ยวกับตับและไต

1.3.10. ระยะเวลาในการใช้ยาต้านจุลชีพ มีหลักกว้างๆ ดังนี้

1) ในรายที่เกิดการติดเชื้อ มีไข้สูง และมีเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น (leucocytosis) ต้องให้ยาต้านจุลชีพทุกวันจนไข้ลดและมีอาการเป็นปกติโดยไม่พบ leucocytosis และให้ยาต่ออีก 2-3 วัน

2) ถ้าเป็นไปได้ควรตรวจดูเชื้อโดยการสเมียร์ หรือเพาะแยกเชื้อและให้ยาต่อไปอีก 2-3 วัน หลังจากตรวจไม่พบเชื้อแล้ว

3) ไม่ควรให้ยานานเกินกว่า 1 สัปดาห์ เนื่องจากอาจเกิดพิษ หรืออาการไม่พึงประสงค์จากยา

4) เมื่อพบการขยายตัวของเชื้อกลุ่มอื่นๆ (suprainfection) ซึ่งอาจเป็นเชื้อราหรือแบคทีเรีย ควรเปลี่ยนยาเป็นตัวใหม่ที่มีผลต่อเชื้อเดิมและเชื้อที่เกิดใหม่ หรือบางกรณีการหยุดใช้ยาจะทำให้ปัญหา suprainfection กลับคืนสู่ปกติได้เอง

1.4 ข้อควรระวังในการใช้ยาด้านจุลชีพ ⁽³⁾

การใช้ยาด้านจุลชีพ โดยเฉพาะการให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ มีข้อควรระวังในการใช้ยา ดังนี้

1.4.1. คุณภาพของยาหลังจากการผสมยา ควรผสมยาเมื่อจำเป็นต้องใช้เท่านั้นเพราะยาด้านจุลชีพหลายตัวเมื่อผสมทิ้งไว้จะเสื่อมคุณภาพลง นอกจากนี้การเลือกใช้ตัวทำละลาย ความเป็นกรด-ด่างของสารละลายเมื่อผสมแล้วก็มีผลต่อคุณภาพของยา

1.4.2. ห้ามใช้ยาด้านจุลชีพร่วมกับการให้เลือด เพื่อหลีกเลี่ยงการเสื่อมคุณภาพของยา ความไม่เข้ากันของยาและอันตรายที่เกิดจากการอักเสบของหลอดเลือดดำ

1.4.3. ไม่ควรผสมยาด้านจุลชีพกับยาอื่นๆ เพราะยาอาจเสื่อมคุณภาพหลังจากผสมกับยาตัวอื่น โดยที่สีหรือตะกอน อาจไม่ปรากฏให้เห็นว่ามีการเปลี่ยนแปลงแต่ยาอาจมีฤทธิ์เปลี่ยนไปได้

1.4.4. ในกรณีที่ยามีความเข้มข้นสูงเกินไปและจำเป็นต้องให้ยาด้านจุลชีพเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ควรละลายยาให้เจือจางลงเสียก่อนโดยละลายในตัวทำละลายประมาณ 50 มิลลิลิตร แล้วให้ยาซ้ำๆ ประมาณ 30 นาที

1.5 ความล้มเหลวจากการใช้ยา ⁽³⁾

บางครั้งการใช้ยาด้านจุลชีพไม่ได้ผล ไม่ได้มีสาเหตุมาจากปัญหาการที่เชื้อดื้อยาเพียงอย่างเดียว บางกรณีอาจเกิดจากสาเหตุต่างๆ เช่น ใช้ยารักษาโรคติดเชื้อที่รักษาไม่ได้ ใช้ขนาดยาหรือวิธีการให้ยาไม่ถูกต้อง หรือยาไม่สามารถซึมผ่านไปยังบริเวณที่มีการติดเชื้อได้

โดยสรุปแล้วการใช้ยาด้านจุลชีพล้มเหลวอาจมีสาเหตุได้จากหลายประการ เช่น

1.5.1. เกิดปฏิกิริยาต่อกันของยาในร่างกายหรือยาเกิดการเสื่อมฤทธิ์ในร่างกาย เนื่องจากความไม่เข้ากันของยากับน้ำในร่างกาย

1.5.2. ยาไม่สามารถดูดซึมเข้าไปถึงบริเวณที่เกิดการติดเชื้อได้ เช่น ในรายที่ไม่มีการทำความสะอาดบริเวณแผลที่เกิดการติดเชื้อ หรือไม่ได้มีการเอาหนองหรือเนื้อเยื่อตายออกเสียก่อน

1.5.3. ยามีการบล้างฤทธิ์กันซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ในกรณีที่ใช้ยาหลายตัวร่วมกัน

1.5.4. วินิจฉัยโรคไม่ถูกต้องเพราะสัตว์อาจป่วยจากสาเหตุอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อแบคทีเรีย

1.5.5. ใช้ยาด้านจุลชีพรักษาโรคที่รักษาไม่ได้

1.5.6. เกิดปรากฏการณ์เชื้อดื้อยา

1.5.7. ขนาดของยาและระยะเวลาที่ให้ยา ตลอดจนวิธีให้ยาไม่ถูกต้อง

1.6 ปัญหาที่เกิดจากเชื้อดื้อยา⁽³⁾

ในวงการแพทย์และสัตวแพทย์ได้ประสบกับปัญหาเชื้อดื้อยา และปัญหาที่ตามมาคือการใช้จ่ายด้านจุลชีพที่เคยใช้ยู่กลับใช้ไม่ได้ผล ถ้ามองให้ลึกซึ้งแล้วจะทำให้ทราบว่าเชื้อดื้อยานี้เป็นปัญหาที่สำคัญ เพราะนอกจากจะรักษาไม่ได้ผลแล้ว ยังทำให้การกระจายตัวของโรคเพิ่มมากขึ้นด้วย หากมองในแง่ของการใช้ยาแล้วจำเป็นที่จะต้องเปลี่ยนไปใช้ยาตัวใหม่ที่มีความแรงเพิ่มขึ้นตามลำดับและเป็นที่ยอมรับว่ายากกลุ่มใหม่เหล่านี้ย่อมมีราคาสูงและมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่สูงขึ้น การใช้ยาที่มีความแรงเพิ่มขึ้นก็ยิ่งเป็นการเปิดโอกาสให้เชื้อเกิดการดื้อยาเร็วมากขึ้นตามไปด้วย การใช้ยาอย่างพร่ำเพรื่อหรือการใช้ยาที่มีฤทธิ์แรงทำให้เชื้อในร่างกายที่มีความไวต่อยาถูกทำลายไปเรื่อย ๆ จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้เชื้อดื้อยาเกิดการขยายตัวเพิ่มจำนวนขึ้นอย่างรวดเร็ว

ในวงการแพทย์พบว่าอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาจะสูงในคนไข้ตามโรงพยาบาลซึ่งเป็นแหล่งที่มีการใช้ยาต้านจุลชีพค่อนข้างมากเพียงชั่วระยะเวลาไม่กี่ปีหลังจากมีการใช้ยา สำหรับในสัตว์นั้นมีการศึกษาและมีรายงานเกี่ยวกับเชื้อดื้อยาในสัตว์จากหลายประเทศ จากการติดตามและสังเกตพบว่าโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบในสัตว์มีเพิ่มมากขึ้นกว่าแบคทีเรียแกรมบวก เมื่อทำการศึกษาแบคทีเรียพวกแกรมลบเหล่านี้พบว่า เป็นแบคทีเรียที่สามารถถ่ายทอดพลาสมิดโดยวิธีคอนจูเกชัน (conjugation) ทั้งพวกที่ทำให้เกิดโรค เช่น ซาโมเนลลา (*Salmonella*) และชิเจลลา (*Shigella*) หรือพวกที่ไม่ทำให้เกิดโรค เช่น อีโคไล (*E. coli*) และ เคลบเซลลา (*Klebsiella*) ต่อมาในประเทศอังกฤษมีรายงานพบเชื้อดื้อยาในโค โดยเกิดเชื้อดื้อต่อยา สเตรปโตมัยซิน ต่อยาซัลฟา เตตราซัยคลินและแอมพิซิลินเป็นระยะๆ ตามลำดับ และต่อมาพบว่าเกิดเชื้อดื้อต่อยากานามัยซิน นิโอมัยซิน และฟูราโซลิโดนด้วย และยังตรวจพบพลาสมิดในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* จากโคและลูกสุกรจากการศึกษาในขณะนั้นด้วย ต่อมาก็อพบเชื้อดื้อยาในสัตว์ปีกเช่นกัน โดยเกิดการดื้อยาเตตราซัยคลิน ยาซัลฟาและสเตรปโตมัยซิน ผลจากการศึกษาเหล่านี้เป็นเรื่องที่ได้รับความสนใจอย่างมากในระยะเวลาต่อมา ทั้งนี้พบว่า หากเชื้อดื้อยาเกิดขึ้นในสัตว์แล้วจะทำให้การรักษาและการควบคุมโรคติดเชื้อในสัตว์เป็นไปได้ด้วยความยากลำบากและนำไปสู่การกระจายตัวของโรค นอกจากนี้หลายๆ โรคที่เกิดขึ้นในสัตว์ก็สามารถติดต่อถึงมนุษย์ได้ด้วย และมีเชื้อหลายชนิดที่โคจรไปมาระหว่างมนุษย์และสัตว์ เช่น อีโคไล หลายๆ สเตรน ถ้ามนุษย์เกิดการติดเชื้อและมีการถ่ายทอดคุณลักษณะการดื้อยาระหว่างจุลชีพในร่างกายมนุษย์แล้วก็ย่อมเกิดการแพร่กระจายคุณลักษณะการดื้อยาระหว่างจุลชีพในร่างกายมนุษย์และสัตว์ด้วยเช่นกัน

การใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ไม่เพียงแต่ใช้เพื่อการรักษาโรคเท่านั้น ยาต้านจุลชีพส่วนใหญ่มักใช้เพื่อเป็นการป้องกันโรคในสัตว์โดยที่ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้เพื่อป้องกันโรค แต่ในความเป็นจริงไม่อาจปฏิเสธได้ว่ายังมีการใช้ยาปฏิชีวนะในสัตว์เพื่อป้องกันโรคอยู่ในช่วงที่มีการระบาดของเชื้อ ซึ่งอาจจะกล่าวได้ว่าเป็นการใช้ยาอย่างพร่ำเพรื่อและยิ่งไปกว่านั้นยาด้านจุลชีพหลายตัวใช้เป็นยาเสริมในอาหารสัตว์ (Feed additive) ดังนั้นจากข้อคิดเห็นของหน่วยงานหลายๆ ฝ่ายในประเทศต่างๆ ที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับปัญหาของเชื้อดื้อยา ซึ่งรวมทั้งวงการแพทย์ด้วย และจากการรวบรวมข้อมูลก็ได้ให้ข้อสรุปไว้ว่า เชื้อดื้อยาที่กำลังเป็นปัญหาใหญ่ทั้งในวงการแพทย์และสัตวแพทย์ทั่วโลก ในขณะนี้มีสาเหตุที่สำคัญสาเหตุหนึ่งคือ การใช้ยาต้านจุลชีพในอาหารสัตว์เป็นระยะเวลานานๆ เพื่อเป็นการเร่งการเจริญเติบโตและเพื่อป้องกันโรคในสัตว์ ถึงแม้ว่าสาเหตุที่ทำให้เกิดเชื้อดื้อยามีหลายสาเหตุ เช่น การใช้ยาไม่ถูกต้อง ให้อาหารขนาดต่ำเกินไป ให้อาหารไม่ครบกำหนด หรือหยุดยาเร็วเกินไป สาเหตุอื่นๆ ดังเช่นเชื้ออยู่ในสภาพหรือลักษณะที่ผิดไปจากปกติ อาจอยู่ในรูปโปรโตพลาสต์ หรือ

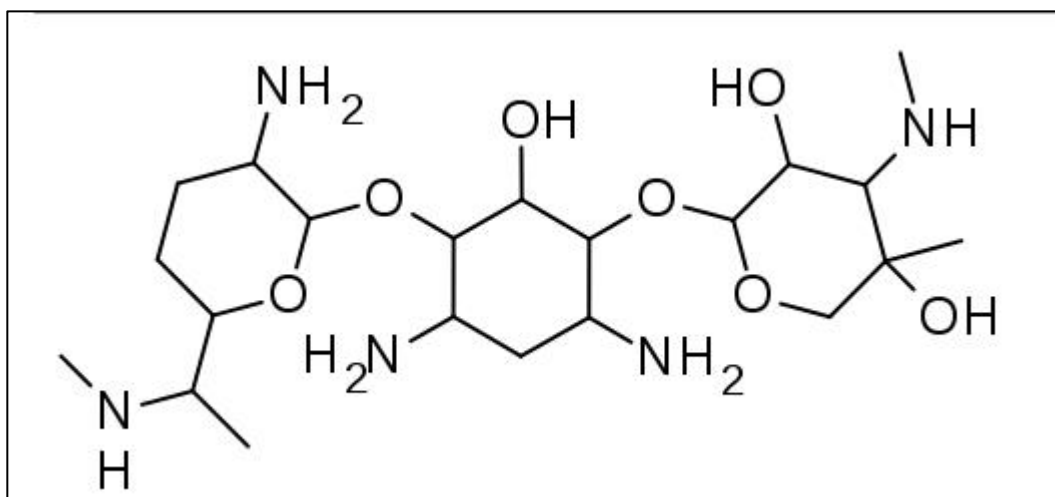
สเฟียโรพลาสมาส์ เชื้อที่ลักษณะผิดปกติไปทำให้มีความไวต่อยาผิดปกติด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อเหล่านี้จะดื้อยาที่ออกฤทธิ์ต่อผนังเซลล์ เช่นกลุ่มยาเพนนิซิลิน เซฟาโลสปอริลิน แต่ในขณะเดียวกันกลับมีความไวต่อยากลุ่มอื่นเพิ่มมากขึ้น เช่น เตตราซัยคลิน อีริโทรมัยซิน หรือกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ หรือเชื้อดื้อยาอาจมีสาเหตุเกิดอันเนื่องมาจากร่างกายมนุษย์หรือสัตว์โดยตรง เช่น กระบวนการป้องกันตัวในร่างกายที่มีการเปลี่ยนแปลงไป มีผลทำให้ร่างกายมีความไวต่อโรคติดเชื้อ หรือมีสิ่งกีดขวางในร่างกายระหว่างเชื้อและยา เช่น ถูหนอง ถูผี เป็นต้น หรือสารบางชนิด ตลอดจนเมตาบอไลต์บางชนิดในร่างกายมีฤทธิ์ขัดขวางการออกฤทธิ์ของยาที่ได้รับเหล่านี้ เป็นต้น

2. ข้อมูลทางวิชาการของยาเจนตามัยซิน (Gentamicin)

ยาเจนตามัยซิน (gentamicin) เป็นตัวยาที่ออกฤทธิ์ดีที่สุดในกลุ่มยาอะมิโนไกลโคไซด์ (aminoglycosides) กลไกการออกฤทธิ์ โดยการจับกับ 30s ไรโบโซม ทำให้เกิดการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียที่ผิดปกติ และส่งผลให้เชื้อแบคทีเรียตาย ออกฤทธิ์ได้ดีต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ แบบใช้ออกซิเจน รูปร่างเป็นแท่ง รวมถึงเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกบางตัวและเชื้อแบคทีเรีย *Mycoplasma spp.* มักจะออกฤทธิ์ต่อเชื้อ *Streptococci* ได้ดีกว่ายา amikacin และออกฤทธิ์ได้น้อยกับเชื้อ *Mycobacteria* หรือ *Nocardia* อย่างไรก็ตาม เจนตามัยซินจะไม่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจนหรือไม่สามารถออกรอกฤทธิ์ได้ในภาวะที่มีออกซิเจนต่ำ ซึ่งกลุ่มยาอะมิโนไกลโคไซด์นี้จะออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ขึ้นอยู่กับขนาดของยา และมักมีการใช้กันอย่างมากในโรงพยาบาลสัตว์เพื่อให้ตอบสนองต่อการรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งตอบสนองได้ดีโดยเฉพาะกับกลุ่มเชื้อ *Enterobacteriaceae* และ *Pseudomonas aeruginosa* รวมทั้ง *Enterobacter spp.*, *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Haemophilus spp.* ในบรรดากลุ่มแบคทีเรียแกรมบวก จะตอบสนองต่อ *S. aureus* แต่การตอบสนองต่อ *Streptococci* และเชื้ออื่นๆ ในกลุ่มแกรมบวก สามารถพบความแปรปรวนหรือไม่คงที่ได้ ยาเจนตามัยซินเป็นยาที่มักถูกเลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษาการติดเชื้อที่รุนแรง ซึ่งมีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบแบบใช้ออกซิเจน⁽⁵⁾

2.1 คุณสมบัติของยา ⁽¹⁾

ยาเจนตามัยซิน (gentamicin) มีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาเจนตามัยซิน

ยาเจนตามัยซิน (gentamicin) มีความสามารถในการฆ่าเชื้อขึ้นกับความเข้มข้นของยา ยาจะถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อโดยพบความเข้มข้นสูงสุดในเลือด (peak plasma concentration) หลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อแล้ว 30-90 นาที คล้ายกับการให้ยาแบบหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ 30-60 นาที จะพบระดับยาสูงสุดในพลาสมาประมาณ 30 นาทีหลังจากให้ยาเสร็จแล้ว ยาจะขับถ่ายออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งมักจะขับถ่ายออกมาในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง ในรายที่ไตทำหน้าที่บกพร่องหรือในรายที่ได้รับยาซ้ำในขนาดสูงจะเกิดการสะสมยาในเนื้อเยื่อส่วนต่างๆของร่างกายและทำให้เกิดพิษจากยาได้

2.2 อันตรกิริยาต่อยาอื่น (Drug interactions) ⁽²⁾

ไม่ควรใช้ยาเจนตามัยซินร่วมกับยาในกลุ่ม aminoglycosides หรือยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (Bacteriostatic antibiotics) และไม่ควรใช้ยาร่วมกับยาที่กระตุ้นระบบประสาทหรือมีพิษต่อหูเนื่องจากอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงจากยามากขึ้น เนื่องจากยามีผลยับยั้งการทำงานของระบบประสาท

2.3 วิธีให้ยา ⁽²⁾

ยาเจนตามัยซินให้กับสัตว์ได้ทั้งโดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular) หรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำๆ (intravascular infusion)

2.4 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์^(1, 2, 3)

การดูดซึม (Absorption) การกระจายยา (Distribution) การเปลี่ยนแปลงยา และการขจัดยา (Metabolism and Elimination)^(1, 2, 3)

ยาเจนตามัยซินหลังจาการบริหการยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อแล้ว ระดับยาจะมีความเข้มข้นสูงสุดในเลือดใน 30-90 นาที การกระจายตัวของยาไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ เป็นวงกว้าง (Bioavailability 90%) ได้แก่ ตับ ปอด เยื่อจมูก และเต้านม อัตราการจับกับโปรตีนในเลือดต่ำมาก (น้อยกว่า 25%) ยาจะขับถ่ายออกทางไต เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งมักจะขับถ่ายออกมาในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง (active form) ในรายที่ไตทำหน้าที่บกพร่องหรือในรายที่ได้รับยาซ้ำในขนาดสูงจะเกิดการสะสมยาในเนื้อเยื่อส่วนต่างๆของร่างกายและทำให้เกิดพิษจากยาได้

2.5 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic properties)^(3,4,5)

ยาเจนตามัยซิน (Gentamicin) เป็นยาในกลุ่ม Aminoglycoside ใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ รูปแท่งที่รุนแรง ได้แก่ *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* และ *Acinetobacter* โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน แบบ irreversible และสามารถฆ่าเชื้อได้เร็ว โดยความสามารถในการฆ่าเชื้อขึ้นกับความเข้มข้นของยา

กลไกการออกฤทธิ์⁽²⁾

ยาเจนตามัยซิน (Gentamicin) เป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (gram negative) และแกรมลบ (Gram-positive) บางชนิด ได้แก่ *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Treponema spp.*, *Staphylococci* และ *Streptococci* บางชนิด ยามีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อโดยการจับกับไรโบโซม 30S (30S ribosome subunit) เพื่อการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย

2.6 อาการไม่พึงประสงค์จากยา^(2,3,6)

ยาเจนตามัยซินมีผลข้างเคียงต่อระบบประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่งการบริหการยาทางเส้นเลือดและ/หรือให้ร่วมกับยาชาทั่วไปหรือยาคลายกล้ามเนื้ออาจทำให้กล้ามเนื้อเป็นอัมพาตได้ เนื่องจากเกลือแคลเซียมสามารถทำให้ปรากฏการณ์นี้ได้ อีกทั้งอาจทำให้เกิดพิษต่อไตและการบาดเจ็บของเส้นประสาทสมองคู่ที่แปด ทำให้เกิดพิษต่อหูตามมาได้ การให้ยาเกินขนาดหรือการรักษาเป็นเวลานาน เมื่อเวลาผ่านไปโดยเฉพาะในสัตว์ที่มีความบกพร่องทางไต อาจทำให้เกิดพิษต่อไตมากขึ้นด้วย

บทที่ 3 วิธีการศึกษา

การศึกษาทบทวนการกำหนดระยะเวลาหยุดยาในทะเบียนตำรับแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ที่มียาเจเนตามัยซินเป็นส่วนประกอบ รูปแบบยาฉีด โดยมีรายละเอียดของวิธีการศึกษาดังต่อไปนี้

1. รูปแบบการศึกษา

การศึกษาของผลงานวิชาการฉบับนี้ เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ทำโดยการวิจัยเอกสารและดำเนินการรวบรวมข้อมูลด้วยวิธีการต่างๆ คือ การวิเคราะห์เอกสารและการสืบค้นข้อมูลของหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพด้านยาในต่างประเทศ ได้แก่ หน่วยงานกำกับดูแลที่เข้มงวด (Stringent Regulatory Authorities: SRAs) เช่น USFDA หรือ EMA เป็นต้น และนำมาเปรียบเทียบกับข้อมูลทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย เมื่อรวบรวมข้อมูลจากหน่วยงานต่างๆ ก็นำข้อมูลต่างๆ มาวิเคราะห์สังเคราะห์ และประยุกต์ใช้เพื่อเป็นแนวทางการปฏิบัติงานของเจ้าหน้าที่กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาต่อไป

2. ขั้นตอนการดำเนินการ

2.1 รวบรวมรายการทะเบียนตำรับยาเจเนตามัยซินรูปแบบยาฉีดที่มีในประเทศไทยจากระบบฐานข้อมูลทะเบียน

2.2 วิเคราะห์ข้อมูลโดยจัดทำเป็นตารางเปรียบเทียบความแรงของยา ชนิดสัตว์เป้าหมาย ระยะเวลาหยุดยา ในแต่ละทะเบียน

2.3 สืบค้นข้อมูลการใช้ยาเจเนตามัยซินในต่างประเทศ ได้แก่ สหรัฐอเมริกา กลุ่มประเทศสหภาพยุโรป

2.4 วิเคราะห์ข้อมูลและหาข้อสรุป

2.5 เสนอแนวทางการแก้ไขปัญหาเรื่อง ระยะเวลาหยุดยาในสัตว์บริโภคในทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย

3. ระยะเวลาในการดำเนินงาน

เริ่มดำเนินงานตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2564 จนถึงเดือน กันยายน พ.ศ. 2564

รวมระยะเวลาในการดำเนินงาน 9 เดือน

บทที่ 4 ผลการศึกษา

จากการศึกษารวบรวมข้อมูลการใช้ยาเจนตามัยซินในประเทศต่าง ๆ ทั่วโลกพบว่ามีความแตกต่างกันทั้งชนิดสัตว์ที่ใช้ในการรักษา (target species) และระยะหยุดยาที่ไม่เท่ากัน โดยเลือกวิเคราะห์จากประเทศที่มีหน่วยงานกำกับดูแลที่เข้มงวด (stringent regulatory authorities) รายละเอียดดังต่อไปนี้

1. การใช้ยาเจนตามัยซินในประเทศสหรัฐอเมริกา⁽⁷⁾

การใช้ยาเจนตามัยซิน รูปแบบยาฉีดในประเทศสหรัฐอเมริกา มีชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species) อยู่ 6 ชนิด ได้แก่ สุกร ไก่ ไก่วง ม้า สุนัข และแมว โดยมีข้อจำกัดการใช้ยาให้ใช้โดยสัตวแพทย์หรือส่งจ่ายโดยสัตวแพทย์เท่านั้น และในแต่ละความแรงของผลิตภัณฑ์ยาจะมีระยะหยุดยาที่ต่างกัน

ตารางที่ 1 การใช้ยาที่มีเจนตามัยซินเป็นตัวยาสัญคัญในตำรับยาของประเทศสหรัฐอเมริกา

รูปแบบ	ตัวยาสัญคัญ	ความแรง	ชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species)	ระยะหยุดยา
ยาฉีด (Injection)	Gentamicin sulphate	5 mg/ml 50 mg/ml 100 mg/ml	สุกร ไก่ ไก่วง ม้า และแมว ไก่ ไก่วง และม้า	40 วัน ไก่ 5 สัปดาห์, ไก่วง 9 สัปดาห์ ไก่ 5 สัปดาห์, ไก่วง 9 สัปดาห์ สุนัข ม้า และแมวไม่มีระยะหยุดยาเนื่องจากไม่ใช่สัตว์บริโภค

2. การใช้ยาเจนตามัยซินในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป⁽⁸⁾

ในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรปได้อนุญาตให้ใช้ยาเจนตามัยซิน โดยทั่วไปจะอยู่ในรูปของเจนตามัยซินเกลือซัลเฟต รูปแบบยาจะอยู่ในรูปของยาน้ำปราศจากเชื้อสำหรับฉีด ใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียในสัตว์ (target species) 5 ชนิด ได้แก่ โค สุกร ม้า แมวและสุนัข

จากการสืบค้นข้อมูลพบว่าการกำหนดระยะหยุดยาของยาเจนตามัยซิน รูปแบบฉีดในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรปมีความแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับความแรงของยาที่มีการใช้ในแต่ละประเทศ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การใช้ยาที่มียาเจนตามัยซินเป็นตัวยาสัญคัญ รูปแบบยาฉีด ในตำรับยาในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป

ประเทศ	ตัวยาสัญคัญ	ความแรง	ชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species)	ระยะหยุดยา
อังกฤษ	Gentamicin sulphate	100 mg/ml	ม้า	ไม่มีระยะหยุดยา
ออสเตรีย	Gentamicin sulphate	50 mg/ml	โค สุกร	เนื้อ 192 วัน, นม 7 วัน เนื้อ 146 วัน

ประเทศ	ตัวยาสําคัญ	ความแรง	ชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species)	ระยะหยุดยา
ออสเตรเลีย(ต่อ)			ม้า, สุนัข, แมว	ไม่มีระยะหยุดยา
เบลเยียม	Gentamicin sulphate	50 mg/ml	โค สุกร	เนื้อ 192 วัน, นม 7 วัน เนื้อ 146 วัน
		100 mg/ml	โค ม้า, สุนัข	เนื้อ 192 วัน, นม 7 วัน ไม่มีระยะหยุดยา
ไซปรัส	Gentamicin sulphate	50 mg/ml	โค สุกร สุนัข, แมว	เนื้อ 228 วัน, นม 6 วัน เนื้อ 66 วัน ไม่มีระยะหยุดยา
สาธารณรัฐเชค	Gentamicin sulphate	50 mg/ml	โค สุกร สุนัข, ม้า	เนื้อ 103 วัน หรือ 192 วัน เนื้อ 146 วัน ไม่มีระยะหยุดยา
ฝรั่งเศส	Gentamicin sulphate	40 mg/ml	โค สุนัข, แมว	เนื้อ 214 วัน ไม่มีระยะหยุดยา
		50 mg/ml	โค สุกร	เนื้อ 192 วัน เนื้อ 146 วัน
เยอรมนี	Gentamicin sulphate	50 mg/ml	โค สุกร ม้า, สุนัข, แมว	เนื้อ 192 วัน หรือ 214 วัน นม 7 วัน เนื้อ 146 วัน ไม่มีระยะหยุดยา
		85 mg/ml	โค สุกร ม้า, สุนัข, แมว	เนื้อ 192 วัน หรือ 214 วัน นม 7 วัน เนื้อ 146 วัน ไม่มีระยะหยุดยา
		100 mg/ml	โค สุกร ม้า, สุนัข, แมว	เนื้อ 214 วัน นม 7 วัน เนื้อ 146 วัน ไม่มีระยะหยุดยา
สเปน	Gentamicin sulphate	5 mg/ml	สุกร สุนัข, แมว	เนื้อ 44 วัน ไม่มีระยะหยุดยา
		40 mg/ml	โค ม้า, สุนัข, แมว	เนื้อ 192 วัน ไม่มีระยะหยุดยา
		60 mg/ml	โค ม้า, สุนัข	เนื้อ 192 วัน ไม่มีระยะหยุดยา
		80,000 IU	โค	เนื้อ 214 วัน

ประเทศ	ตัวยาลำคัญ	ความแรง	ชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species)	ระยะหยุดยา
สเปน(ต่อ)			ม้า, สุนัข, แมว	ไม่มีระยะหยุดยา
		100 mg/ml	ม้า	ไม่มีระยะหยุดยา
		100,000 IU	โค	เนื้อ 139 วัน
เนเธอร์แลนด์	Gentamicin sulphate	50 mg/ml	สุนัข, แมว	ไม่มีระยะหยุดยา
		100 mg/ml	โค	เนื้อ 139 วัน

หมายเหตุ สุนัข ม้า และแมวไม่มีระยะหยุดยาเนื่องจากไม่ใช่สัตว์บริโภค

3. การใช้ยาเจนตามัยซิน รูปแบบยาฉีด ในประเทศไทย (ที่มา: ฐานข้อมูลระบบ skynet กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)

ในประเทศไทยมีทะเบียนตำรับยาเจนตามัยซิน รูปแบบยาฉีด ที่มีสถานะทะเบียนตำรับยา คงอยู่ (active) ที่ใช้สำหรับสัตว์ทั้งหมดจำนวน 38 ตำรับ เริ่มตั้งแต่ปี 2530 แสดงในตารางที่ 3 ตารางที่ 3 รูปแบบยาฉีด ความแรง วิธีการใช้ ประเภทสัตว์ และระยะหยุดยาของยาเจนตามัยซินในประเทศไทย

ความแรง (mg/ml)	จำนวนทะเบียนของ ประเทศไทย	ชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species)	ระยะหยุดยา
5	2 ทะเบียน	ไก่ สุนัข และแมว	เนื้อ 21 วัน, 35 วัน ไม่มีระยะหยุดยา
40	5 ทะเบียน	โค สุกร ไก่ ม้า, สุนัข, แมว	เนื้อ 2, 10, 30, 100-120 วัน นม 7 วัน เนื้อ 2, 10, 30, 100-120 วัน เนื้อ 2, 10, 30, 35 วัน ไม่มีระยะหยุดยา
50	16 ทะเบียน	โค สุกร ม้า, สุนัข, แมว	เนื้อ 7, 12, 35, 40, 80, 214 วัน เนื้อ 7, 35, 40, 146 วัน ไม่มีระยะหยุดยา
100	15 ทะเบียน	โค สุกร ไก่ ม้า, สุนัข, แมว	เนื้อ 35, 40, 49, 80, 214 วัน นม 3, 4, 7 วัน เนื้อ 30, 35, 40, 42, 60, 146 วัน เนื้อ 30, 40 วัน ไม่มีระยะหยุดยา

ระยะเวลาหยุดยา (withdrawal time) หมายถึง การทิ้งช่วงระยะเวลาหลังจากที่มีการให้ยาครั้งสุดท้ายจนถึงเวลาที่สามารถส่งสัตว์เข้าโรงฆ่าสัตว์เพื่อใช้บริโภคเป็นอาหาร หรือจนถึงเวลาที่ผลิตภัณฑ์น้ำนมหรือไขมันสามารถนำมาบริโภคเป็นอาหารได้อย่างปลอดภัย

การใช้ยาสำหรับสัตว์ในประเทศไทยได้กำหนดให้แสดงระยะเวลาหยุดยาไว้ที่ฉลากและเอกสารกำกับยาให้ผู้ใช้งานหยุดการให้ยาแก่สัตว์ก่อนนำเนื้อสัตว์หรือผลิตภัณฑ์ไปบริโภค ยาเจนตามัยซิน มีระยะเวลาหยุดยาต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 3

จากการรวบรวมข้อมูลระยะเวลาหยุดยาของยาเจนตามัยซิน ที่แสดงบนฉลากและเอกสารกำกับยามีระยะเวลาหยุดยาในเนื้อและน้ำนมในแต่ละชนิดสัตว์เป้าหมายที่แตกต่างกัน โดยในเนื้อสัตว์มีค่าระยะเวลาหยุดยาตั้งแต่ 2 วันจนถึง 214 วัน ก่อนนำเนื้อหรือเครื่องใน (ตับหรือไต) สัตว์มาบริโภคซึ่งการกำหนดระยะเวลาหยุดยาที่แตกต่างกันในแต่ละทะเบียนตำรับยา เกิดได้จากบางทะเบียนตำรับยามีการขึ้นทะเบียนไว้นานมากซึ่งไม่ได้มีการปรับปรุงข้อมูลระยะเวลาหยุดยาให้เป็นปัจจุบัน โดยการพิจารณาเอกสารด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญสำหรับสัตว์ในปัจจุบันจะอ้างอิงสรรพคุณและข้อความในเอกสารกำกับยาจากเอกสารอ้างอิงที่เป็นเอกสารกำกับยาต้นแบบหรือที่ได้รับอนุมัติจากหน่วยงานกำกับดูแลที่เข้มงวด (stringent regulatory authorities) ที่เป็นที่ยอมรับ ซึ่งทำให้ระยะเวลาหยุดยาในสัตว์บริโภคในทะเบียนที่มากขึ้นทะเบียนใหม่ๆ จะมีระยะหยุดยานานกว่าทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้นานแล้ว ทำให้อาจเป็นปัญหาของผู้ใช้ยาที่ต้องกำหนดวันหยุดการใช้ยาของ แต่ละผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่าย หากผู้ใช้ยาไม่มีความเคยชินกับการใช้ผลิตภัณฑ์ยาชื่อการค้าหนึ่งแต่ต้องเปลี่ยนไปใช้ยาที่มีชื่อการค้าต่างกันและฉลากระบุระยะเวลาหยุดยาต่างกัน ผู้ใช้ยาไม่มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องอ่านฉลากและเอกสารกำกับยาโดยละเอียดก่อนการใช้ยาทุกครั้ง และเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดปริมาณยาตกค้างในเนื้อสัตว์ที่มากเกินไป จนอาจทำให้เกิดพิษจากยาได้ ดังนั้นการกำหนดให้มีระยะเวลาหยุดยาที่เป็นมาตรฐานเดียวกันจึงเป็นสิ่งที่ต้องกำหนดมาตรการหรือหลักเกณฑ์ขึ้นมาเพื่อให้แต่ละทะเบียนตำรับยามีระยะเวลาหยุดยาในสัตว์บริโภคที่เป็นปัจจุบันและถูกต้อง

4. การวิเคราะห์เปรียบเทียบระยะเวลาหยุดยาจนตามัยซินของสหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป และประเทศไทย
 ตารางที่ 4 ตารางเปรียบเทียบระยะเวลาหยุดยาของยาจนตามัยซินใน สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป และประเทศไทย

ประเทศ	ความแรง (mg/ml)					ชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species) และระยะเวลาหยุดยา						
	40	50	80	100	อื่นๆ	โค	สุกร	ไก่	ไก่วง	ม้า	สุนัข	แมว
สหรัฐอเมริกา	-	-	-	-	5	-	✓ 40 วัน	-	-	-	✓	✓
	-	✓	-	-	-	-	-	✓ 5 สัปดาห์	✓ 9 สัปดาห์	✓	✓	✓
	-	-	-	✓	-	-	-	✓ 5 สัปดาห์	✓ 9 สัปดาห์	✓	-	-
อังกฤษ	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	✓	-	-
ออสเตรเลีย	-	✓	-	-	-	✓ 192 วัน นม 7 วัน	✓ 146 วัน	-	-	✓	✓	✓
เบลเยียม	-	✓	-	-	-	✓ 192 วัน	✓ 146 วัน	-	-	-	-	-
	-	-	-	✓	-	✓ 214 วัน นม 7 วัน	-	-	-	✓	✓	-
สาธารณรัฐเชค	-	✓	-	-	-	✓ 103 วัน	✓ 66 วัน	-	-	✓	✓	-
	-	-	-	-	-	✓ 192 วัน	✓ 146 วัน	-	-	-	-	-
ฝรั่งเศส	✓	-	-	-	-	✓ 214 วัน	-	-	-	-	✓	✓
	-	✓	-	-	-	✓ 192 วัน	✓ 146 วัน	-	-	-	-	-
เยอรมนี	-	✓	-	-	-	✓ 192 วัน ✓ 214 วัน นม 7 วัน	✓ 146 วัน	✓ นกสวยงาม		✓	✓	✓

ประเทศ	ความแรง (mg/ml)					ชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species) และระยะหยุดยา						
	40	50	80	100	อื่นๆ	โค	สุกร	ไก่	ไก่จวง	ม้า	สุนัข	แมว
ประเทศ	ความแรง (mg/ml)					ชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species) และระยะหยุดยา						
	40	50	80	100	อื่นๆ	โค	สุกร	ไก่	ไก่จวง	ม้า	สุนัข	แมว
เยอรมนี(ต่อ)	-	-	-	-	85	192 วัน ✓ 214 วัน นํานม 7 วัน	✓ 146 วัน	-	-	✓	✓	✓
	-	-	-	✓	-	✓ 214 วัน นํานม 7 วัน	✓ 146 วัน	-	-	✓	✓	✓
ไซปรัส	-	✓	-	-	-	✓ 103 วัน ✓ 228 วัน นํานม 6 วัน	✓ 66 วัน	-	-	-	✓	✓
สเปน	-	-	-	-	5	-	✓ 44 วัน	-	-	-	✓	✓
	✓	-	-	-	-	✓ 192 วัน	-	-	-	✓	✓	✓
	-	-	-	-	60	✓ 192 วัน	-	-	-	✓	✓	-
	-	-	-	-	80,000 IU	✓ 214 วัน	-	-	-	✓	✓	✓
	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	✓	-	-
	-	-	-	-	100,000 IU	✓ 139 วัน	-	-	-	-	-	-
เนเธอร์แลนด์	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	✓	✓
	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	✓
	-	-	-	✓	-	✓ 139 วัน	-	-	-	-	-	-

ประเทศ	ความแรง (mg/ml)					ชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species) และระยะหยุดยา						
	40	50	80	100	อื่นๆ	โค	สุกร	ไก่	ไก่งวง	ม้า	สุนัข	แมว
ประเทศ	ความแรง (mg/ml)					ชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species) และระยะหยุดยา						
	40	50	80	100	อื่นๆ	โค	สุกร	ไก่	ไก่งวง	ม้า	สุนัข	แมว
ไทย	-	-	-	-	5	-	-	✓ 21 วัน ✓ 35 วัน	-	-	✓	✓
	-	-	-	-	10	✓ 35 วัน ✓ 100-120 วัน	✓ 35 วัน	-	-	-	✓	✓
	✓	-	-	-	-	✓ 2 วัน ✓ 10 วัน ✓ 30 วัน (+ แพะ, แกะ) ✓ 100-120 วัน น้ำนม 7 วัน	✓ 2 วัน ✓ 10 วัน ✓ 30 วัน ✓ 100-120 วัน	✓ 2 วัน ✓ 10 วัน ✓ 30 วัน ✓ 35 วัน	-	✓	✓	✓
	-	✓	-	-	-	✓ 7 วัน ✓ 12 วัน ✓ 35 วัน ✓ 40 วัน ✓ 80 วัน ✓ 214 วัน	✓ 7 วัน ✓ 35 วัน ✓ 40 วัน ✓ 146 วัน	-	-	✓	✓	✓

ประเทศ	ความแรง (mg/ml)					ชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species) และระยะหยุดยา						
	40	50	80	100	อื่นๆ	โค	สุกร	ไก่	ไก่จวง	ม้า	สุนัข	แมว
	-	-	✓	-	-	✓ 7 วัน นํ้านม 7 วัน	✓ 7 วัน	-	-	✓	✓	✓
ประเทศ	ความแรง (mg/ml)					ชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species) และระยะหยุดยา						
	40	50	80	100	อื่นๆ	โค	สุกร	ไก่	ไก่จวง	ม้า	สุนัข	แมว
ไทย(ต่อ)	-	-	-	✓	-	✓ 35 วัน ✓ 40 วัน ✓ 49 วัน ✓ 80 วัน ✓ 214 วัน นํ้านม 3, 4, 7 วัน	✓ 30 วัน ✓ 35 วัน ✓ 40 วัน ✓ 42 วัน ✓ 60 วัน ✓ 146 วัน	✓ 30 วัน ✓ 40 วัน	-	✓	✓	✓

จากตารางเปรียบเทียบระยะเวลาหยุดยาของยาเจนตามัยซินในประเทศสหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป และประเทศไทยตามชนิดสัตว์เป้าหมาย (target species) ที่เป็นสัตว์บริโภคได้แก่ โค สุกร ไก่ ไก่วง มีความแตกต่างกันในยาที่มีความแรงต่างกัน โดยประเทศสหรัฐอเมริกาจะใช้อย่างน้อยในสัตว์บริโภคได้แก่ สุกร ไก่ ไก่วงและมีระยะเวลาหยุดยาตั้งแต่ 40 วันถึง 9 สัปดาห์ ส่วนประเทศในสหภาพยุโรปจะใช้อย่างน้อยในสัตว์บริโภคได้แก่ โค และสุกร ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับประเทศไทยแต่ประเทศไทยจะใช้ในการรักษาการติดเชื้อในไก่ด้วย ส่วนม้า สุนัขและแมว ไม่มีระยะเวลาหยุดยาเนื่องจากไม่ใช่สัตว์ปศุสัตว์เพื่อการบริโภค

5. แนวทางการกำหนดระยะเวลาหยุดยาในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ที่มี Gentamicin เป็นส่วนประกอบรูปแบบยาฉีด

จากข้อมูลของ Veterinary Regulatory ของ European Medicines Agency (EMA) Article 35 Referral ที่เผยแพร่แก่ Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) พบว่ามีหลายผลิตภัณฑ์ที่มีคำแนะนำในการใช้ยา (Dosing instructions) ไม่ชัดเจนอยู่ในข้อมูลผลิตภัณฑ์ ซึ่งหน่วยงานแต่ละประเทศสามารถนำข้อมูลนี้ไปประยุกต์ใช้ตามปริมาณสูงสุดที่แนะนำตาม SPC ที่ได้รับการอนุมัติ (ภาคผนวก) และดำเนินการในกรณีที่มีคำแนะนำในการใช้ยาในข้อมูลผลิตภัณฑ์ไม่สามารถตีความได้อย่างถูกต้อง

การให้ยาทางหลอดเลือดดำ (Intravenous route) ไม่ทำให้ระดับสารตกค้างสูงขึ้นเมื่อเทียบกับการให้ยาเข้ากล้ามเนื้อ (Intramuscular route) และด้วยเหตุนี้การบริหารยาเข้าใต้ผิวหนัง (Subcutaneous route) จะมีผลต่อระยะเวลาหยุดยามากกว่า อย่างไรก็ตามไม่แนะนำการให้ยาเข้าใต้ผิวหนัง (Subcutaneous route) แก่โคและสุกร เนื่องจากยังไม่ทราบเภสัชจลนศาสตร์ของบริเวณที่ฉีด สำหรับระยะเวลาหยุดยาในผลิตภัณฑ์ที่มียาเจนตามัยซินเป็นสารออกฤทธิ์เดี่ยวกับยาเจนตามัยซินผสมกับยาไตรเมโทพริมและยาซัลฟาไดเมทที่ออกซินจะใช้หลักการเดียวกัน เมื่อพิจารณาถึงสารตกค้างของยาเจนตามัยซินในเนื้อเยื่อในผลิตภัณฑ์ที่ผสมกับยาไตรเมโทพริมและยาซัลฟาไดเมทที่ออกซินนั้นไม่มีผลต่อระดับสารตกค้างในระยะยาว

การให้ยาซ้ำภายในระยะเวลาหนึ่งมีแนวโน้มสูงที่จะนำไปสู่การสะสมของยาเจนตามัยซินในตับ ไต และบริเวณที่ฉีดยา ดังนั้นจึงควรระบุให้ชัดเจนในข้อมูลผลิตภัณฑ์ว่าควรหลีกเลี่ยงการให้ยาซ้ำในช่วงระยะเวลาหยุดยา⁽⁸⁾

จากที่ได้รวบรวม ศึกษา วิเคราะห์ทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ที่มีตัวยาเจนตามัยซิน เป็นตัวยาสำคัญในตำรับยา รูปแบบยาฉีด พบว่า ทะเบียนตำรับยาเจนตามัยซิน สำหรับสัตว์ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยนั้นส่วนใหญ่เป็นทะเบียนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนกันมาเป็นระยะเวลานานและบางส่วนที่มาจาก การขึ้นทะเบียนใหม่ โดยใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดใช้ออกซิเจน (Gram-negative aerobic bacteria) (*E.coli*, *Salmonella spp.*, *Pasteurella spp.* และ *Pseudomonas aeruginosa* และแบคทีเรียแกรมบวก (*beta-haemolytic streptococci*) ที่ไวต่อยาเจนตามัยซิน โดยมีจำนวนทะเบียนตำรับยาฉีดในประเทศไทยทั้งสิ้น 38 ตำรับ ซึ่งระยะเวลาหยุดยาที่แสดงบนฉลากและเอกสารกำกับยาในแต่ละทะเบียนนั้น มีความแตกต่างกันมาก จากข้อมูลทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยพบว่าระยะเวลาหยุดยาในเนื้อสัตว์มีค่าระยะเวลาหยุดยาตั้งแต่ 2 วัน จนถึง 214 วัน ก่อนนำเนื้อสัตว์มาบริโภคไม่เป็นมาตรฐานเดียวกัน เกษตรกรและผู้ใช้อาจสับสนในการกำหนดระยะเวลาหยุดยาได้ ซึ่งการกำหนดระยะเวลาหยุดยาบนฉลากและเอกสารกำกับยาเป็นวิธีหนึ่งที่จะช่วยลดการตกค้างของยาในผลิตภัณฑ์เนื้อสัตว์ ดังนั้นจึงควรให้มีการทบทวนระยะเวลาหยุดยาของยาเจนตามัยซิน โดยได้ทบทวนเอกสารอ้างอิงที่เป็นเอกสารกำกับยาดั้งเดิม (Summary of product characteristic) ของประเทศในสหภาพยุโรปและประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าเอกสารกำกับยาดั้งเดิมของสหภาพยุโรปที่เผยแพร่โดย

European Medicines Agency (EMA) มีความสมบูรณ์ของข้อมูลมากที่สุดจึงใช้เป็นแนวทางในการกำหนด ระยะเวลาหยุดยาในสัตว์ 2 ชนิดที่มีการใช้ในประเทศไทยและสหภาพยุโรปที่เหมือนกัน ได้แก่ โคและสุกร โดยไก่และ ไก่วงพบว่าไม่มีการใช้ยาตรงกับยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย จึงเห็นควรให้เสนอตัดการใช้ยาในไก่ออกจากข้อ บ่งใช้ในผลิตภัณฑ์ยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ส่วนสุนัข แมว และม้าเป็นสัตว์เลี้ยงไม่ได้ใช้เพื่อการบริโภคจึง ไม่ได้กำหนดระยะเวลาหยุดยามาตรฐาน ดังนี้

ตารางที่ 5 แนวทางการกำหนดระยะเวลาหยุดยา Gentamicin รูปแบบยาฉีด (solution for injection) ในสัตว์บริโภค

ความแรง (mg/ml)	ชนิดสัตว์เป้าหมายและระยะเวลา อ้างอิงตาม EMA ⁹				
	โค			สุกร	
	Maximum total dose	ชนิดสัตว์เป้าหมาย (ระยะเวลา)		Maximum total dose	ชนิดสัตว์เป้าหมาย (ระยะเวลา)
5	-	-	-	≤5 mg/ลูกสุกร	ลูกสุกร (44 วัน)
40	≤24 mg/kg	ลูกโค (192 วัน)	-	-	-
	24-50 mg/kg	ลูกโค (214 วัน)	-	-	-
50	≤12 mg/kg	ลูกโค (103 วัน)	โคนม (น้ำนม 7 วัน)	≤12 mg/kg	ลูกสุกร (66 วัน)
	≤24 mg/kg	โค (192 วัน)		≤50 mg/kg	สุกร (146 วัน)
	24-50 mg/kg	โค (214 วัน)			
	≤80 mg/kg	โค (228 วัน)			
100	≤12 mg/kg	โค (139 วัน)	โคนม (น้ำนม 7 วัน)	≤50 mg/kg	สุกร (146 วัน)
	≤24 mg/kg	โค (192 วัน)			
	24-50 mg/kg	โค (214 วัน)			

บทที่ 5

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

บทสรุป

ในปัจจุบันการพัฒนาและการขยายตัวของการเลี้ยงสัตว์มีเพิ่มมากขึ้น การทำปศุสัตว์เพื่อผลิตเป็นอาหารสำหรับมนุษย์บริโภคก็เพิ่มมากขึ้นตามไปด้วย อย่างไรก็ตามพบว่าปัญหาโรคติดเชื้อในสัตว์ยังคงเป็นปัญหาสำคัญที่ยังไม่สามารถทำการควบคุมได้ทั้งหมด โรคติดเชื้อจากแบคทีเรียหลายๆโรคที่พบในสัตว์เหมือนหรือคล้ายกับที่พบในมนุษย์ ดังนั้นการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อควบคุมและรักษาโรคในสัตว์ยังคงมีความจำเป็นอย่างต่อเนื่อง เพื่อลดอันตรายจนถึงชีวิตในสัตว์และเป็นการควบคุมโรคไม่ให้แพร่กระจายไปยังสัตว์ตัวอื่น ๆ หรือสัตว์กลุ่มอื่น ๆ ด้วย การเลือกใช้อย่างถูกต้องในสัตว์นั้นใช้เมื่อมีความจำเป็นต้องใช้ ควรเป็นยาที่เลือกออกฤทธิ์ต่อเชื้อที่ทำให้เกิดโรคเฉพาะ และควรเป็นยาที่ทำให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ยากหรือไม่เกิดเลย ซึ่งความจำเป็นในการใช้ยาปฏิชีวนะรวมทั้งยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ ในวงการเลี้ยงสัตว์จึงส่งผลทำให้เกิดปัญหาการตกค้างของยาในเนื้อสัตว์ที่ใช้บริโภคในผลิตภัณฑ์ชนิดต่างๆ และยังคงเป็นปัญหาอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้หลังจากที่สัตว์ได้รับยาไม่ว่าจะให้โดยวิธีใดๆ ก็ตามจะพบว่ายาบางส่วนหรือยาที่มีการเปลี่ยนแปลงไปอยู่ในรูปเมตาบอไลต์ หรือบางส่วนของยาที่มีการเสื่อมสลายไปเมื่ออยู่ในร่างกายสัตว์จะมีการสะสมอยู่ในเนื้อเยื่อต่างๆ ซึ่งมากหรือน้อยแตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของยาและชนิดของเนื้อเยื่อ ถ้าสัตว์เหล่านี้ถูกนำไปใช้เพื่อบริโภคเป็นอาหารโดยที่ยังมียาตกค้างอยู่ในเนื้อเยื่อส่วนใดส่วนหนึ่งแล้วจะมีผลทำให้ผู้บริโภคได้รับยาเข้าไปด้วย ซึ่งถ้าหากได้รับอยู่เป็นประจำหรือได้รับอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานๆ อาจก่อให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพของผู้บริโภคได้

การศึกษาข้อมูลของยาเงินตามัยซินในด้านคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ อาการไม่พึงประสงค์จากยา การใช้ยาในสัตว์ทั้งที่เป็นสัตว์บริโภคและสัตว์เลี้ยงทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ รวมถึงทบทวนระยะหยุดยาที่แสดงบนฉลากยาจากการทบทวนทะเบียนตำรับยาเงินตามัยซินในประเทศไทย เป็นอีกวิธีหนึ่งที่จะช่วยกำหนดระยะหยุดยาที่เป็นมาตรฐานและเป็นปัจจุบันเพื่อช่วยลดการตกค้างของยาในผลิตภัณฑ์เนื้อสัตว์

ข้อเสนอแนะ

1. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาควรเร่งดำเนินการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มียาเงินตามัยซิน ทั้งนี้เพื่อจัดทำระยะหยุดยามาตรฐาน เพื่อกำหนดระยะหยุดยาที่ปลอดภัยในการหยุดยาก่อนการนำสัตว์หรือผลิตภัณฑ์สัตว์มาบริโภค หรือกำหนดค่าปริมาณยาที่ตกค้างสูงสุดในอาหาร (MRL) เพื่อให้เกิดประโยชน์และความปลอดภัยต่อผู้บริโภค และออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อให้ผู้ดำเนินการที่เป็นเจ้าของทะเบียนตำรับยามาแก้ไขระยะหยุดยาให้เป็นปัจจุบัน โดยเสนอให้กำหนดระยะหยุดยาในสัตว์บริโภคดีงตารางที่ 5
2. เสนอคณะอนุกรรมการยาสัตว์เพื่อกำหนดระยะหยุดยามาตรฐานสำหรับยาเงินตามัยซินในรูปแบบยาฉีดและเผยแพร่ในเวปไซต์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อเป็นแนวทางสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาและการแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ที่มียาเงินตามัยซิน รูปแบบยาฉีด เป็นส่วนประกอบ

3. จัดทำสื่อให้ความรู้แก่เจ้าของผู้เลี้ยงสัตว์ หรือเกษตรกร รวมทั้งทุก ๆ ฝ่ายที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการผลิตยาและขายยาสัตว์ให้ความร่วมมือกัน โดยการใช้ยาด้วยความระมัดระวัง ใช้ยาเมื่อจำเป็นต้องใช้เท่านั้น จะช่วยลดปัญหาการดื้อยา การตกค้างของยาและอันตรายที่เกิดจากการใช้ยาได้

4. ประชาสัมพันธ์และรณรงค์ให้ทุกฝ่ายทั้งภาครัฐและเอกชน เกษตรกรและประชาชนทั่วไปให้ตระหนักถึงความสำคัญและปัญหาการตกค้างของยาในเนื้อสัตว์และ/หรือผลิตภัณฑ์จากเนื้อสัตว์ และร่วมมือกันแก้ไขปัญหาและนำไปสู่การใช้ยาอย่างถูกต้อง ลดปัญหาการดื้อยาของเชื้อจุลินทรีย์ และผู้บริโภคมีความปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

1. Jim E. Riviere. Aminoglycoside Antibiotics. In: Mark G. Papich and Jim E. Riviere. Veterinary Pharmacology & Therapeutics. 10th edition. Iowa, USA: Iowa State University Press, Ames; 2018. p. 877, 886-888.
2. Donald C. Plumb. Plumb's Veterinary drug handbook. 9th edition. Stockholm, WI: John Wiley & Sons; 2018.
3. มาลินี ลิ้มโกคา. การใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ สัตว์บก สัตว์น้ำ. พิมพ์ครั้งที่ 5. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์จรัสสินทวงศ์; 2541.
4. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต. ยาและโรคติดเชื้อ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต;
5. กมลชัย ตรงวานิช. กลุ่ม การใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์; 2545. หน้า 158-167.
6. Richard H. Adams. Specialty areas of Pharmacology. In: Keith R. Branson. Veterinary Pharmacology & Therapeutics. 8th edition. Iowa, USA: Iowa State University Press, Ames; 2001. p. 1130.
7. U.S. Food and Drug Administration. Gentamicin Sulfate [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/views/#/home/previewsearch/200-394>
8. European Medicines Agency. Veterinary Medicines Directorate [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gentamicin-article-35-referral-annex-i-ii-iii_en.pdf

ภาคผนวก

ประกอบด้วย

Veterinary regulatory ของ European Medicines Agency (EMA)

Referral procedures: veterinary medicines A veterinary referral is a procedure used to resolve issues such as concerns over the safety or benefit-risk balance of a medicine or a class of medicines for veterinary use. **In a referral, the European Medicines Agency (EMA) is requested to conduct a scientific assessment of a particular medicine or class of medicines on behalf of the European Union (EU).**

All referrals on **veterinary medicines** are assessed by the Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP).

For most referrals, the European Commission issues a decision to all Member States reflecting the measures they need to take to implement EMA's recommendation.

โดยเนื้อหาที่อ้างอิงจะเป็น Article 35 referral : Issues related to the quality, safety or efficacy of a medicine or a class of medicines that affect the interests of the European Union. ที่เกี่ยวข้องกับยาเจนตามัยจีน

Annex I

List of the names, pharmaceutical form, strengths of the veterinary medicinal products, animal species, routes of administration, applicants/marketing authorisation holders in the Member States

Member State EU/EEA	Applicant/Marketing Authorisation Holder	Name	INN	Strength	Pharmaceutical form	Animal species	Route of administration
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle, calves, pigs, horses, foals, dogs, cats	SC, IM, slow IV
Belgium	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses, dogs, cats	SC, IM, slow IV
Belgium	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Pigs	IM
Belgium	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle (calves)	IM
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, dogs, cats	IM, SC, IV

Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicin	40 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, dogs, cats	IM, SC, IV
Bulgaria	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, calves, pigs	IM
Bulgaria	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор / GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamicin	40 mg/ml	solution for injection	Calves, pigs, dogs, cats	IM, SC
Croatia	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicin	80 mg/ml	solution for injection	Cattle, non-food producing horses, pigs, dogs, cats	IM (cattle, pigs), IV (horses), SC (dogs, cats)
Croatia	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicin	80 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses, dogs, cats	IM, SC
Cyprus	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT, 50 mg/ml, solution for injection for calves and piglets up to one month old.	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Calves and piglets up to one month old	IM, SC, slow IV

Cyprus	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamicin	85.0 mg/ml	solution for injection	Cattle, dogs, cats	IM, SC, slow IV
Czech Republic	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Calves, foals and piglets at the age of one month	IM, SC, slow IV
Czech Republic	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicin	81 mg/ml	solution for injection	Calves, pigs, dogs	IM, IV
Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses	IM
Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs	IM
Estonia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Calves, dogs	IM, IV, SC

Estonia	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Calves, dogs	IM, IV
France	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicin	40000 UI/ml	solution for injection	Calves, dogs, cats	IM, IV
France	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicin	40000 UI/ml	solution for injection	Calves	IM, IV
France	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicin	40000 UI/ml	solution for injection	Calves, dogs, cats	IM, IV
France	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicin	50000 UI/ml	solution for injection	Calves, piglets	IM
Germany	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses declared as not intended for slaughter for human consumption, dogs, cats	IM, IV, SC

Germany	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses declared as not intended for slaughter for human consumption, dogs, cats	IM, IV, SC
Germany	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses declared as not intended for slaughter for human consumption, dogs, cats	IM, IV, SC
Germany	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses declared as not intended for slaughter for human consumption, dogs, cats	IM, IV, SC
Germany	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses declared as not intended for slaughter for human consumption, dogs, cats	IM, IV, SC

Germany	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Löhner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicin	85 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses declared as not intended for slaughter for human consumption, dogs, cats	IM, IV, SC
Germany	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle, dogs, cats	IM, IV, SC
Germany	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, dogs, cats, pet birds	IM, IV, SC
Greece	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Calves, dogs, cats	IM
Greece	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Calves, pigs, dogs	IM
Hungary	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, dogs	cattle, pigs: IM dogs: IM or SC

Ireland	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle	IM
Italy	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Calves, piglets (in the 1 st month of life)	IM, SC, slow IV
Italy	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Calves, piglets (in the 1 st month of life)	IM, SC, slow IV
Italy	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Calves, piglets, dogs, cats	IM, IV, endo peritoneal
Latvia	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses, dogs, cats	IM, IV, SC
Latvia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicin	85 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses, dogs, cats	IM, IV, SC

Latvia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, horses, dogs, cats	IM, IV, SC
Latvia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses, dogs	IM, IV, SC
Latvia	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimethoprim gentamicin sulphate sulfadi- methoxinum	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses, dogs, cats	IM
Latvia	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle, dogs, cats	IM, SC, slow IV
Latvia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, dogs	IM, SC, slow IV
Latvia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, horses, dogs, cats	IM, SC, slow IV

Lithuania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, horses, dogs, cats	IM, IV, SC
Lithuania	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, calves, pigs, piglets, horses, dogs, cats	IM, IV, SC
Lithuania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicin	85 mg/ml	solution for injection	Cattle, calves, pigs, piglets, weaners, horses, foals, dogs, cats	IM, IV, SC
Lithuania	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, calves, pigs	IM
Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Calves up to 13 weeks	IM
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimethoprim gentamicin sulfa- dimethoxin	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs	IM

Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicin	40 mg/ml	solution for injection	Cattle, calves, pigs, piglets	IM, slow IV
Portugal	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamicin	40 mg/ml	solution for injection	Cattle, horses, dogs, cats	IM, slow IV
Portugal	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, dogs, cats	IM, SC (only dogs)
Portugal	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	gentamicin	40 mg/ml	solution for injection	Cattle (calves), pigs (piglets), birds (chicks, turkeys), dogs, cats	IM, slow IV
Romania	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Calves, piglets, dogs, cats	IM

Romania	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs	IV, IM, SC
Romania	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, dogs, cats	IM, slow IV, SC
Slovak Republic	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Calves and piglets in the first month of life, horses declared as not intended for slaughter for human consumption	IM, SC, slow IV
Slovenia	KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto Slovenia	GENTAMICIN KRKA 80 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	gentamicin	80 mg/ml	solution for injection	Cattle, pigs, dogs, cats	IM
Spain	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicin	40 mg/ml	solution for injection	Cattle (calves up to 250 kg), non-food-producing horses	IM, slow IV

Spain	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamicin	40 mg/ml	solution for injection	Cattle (calves up to 250 kg), non- food-producing horses, dogs, cats	IM, slow IV
Spain	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicin	40 mg/ml	solution for injection	Cattle (calves up to 250 kg), non- food-producing horses, dogs, cats	IM, slow IV
Spain	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicin	40 mg/ml	solution for injection	Cattle (calves up to 250 kg), non- food-producing horses, dogs, cats	IM, slow IV
Spain	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicin	80 mg/ml	solution for injection	Cattle (calves up to 250 kg), non- food producing horses, dogs, cats	IM, slow IV
Spain	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicin	40 mg/ml	solution for injection	Cattle (calves up to 250 kg), non- food-producing horses, dogs, cats	IM, slow IV

Spain	SUPER´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamicin	60 mg/ml	solution for injection	Cattle (calves up to 250 kg), non- food-producing horses, dogs	IM, slow IV
Spain	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicin	40 mg/ml	solution for injection	Cattle (calves up to 250 kg), pigs (suckling pigs), horses not intended for human consumption, dogs, cats	IM, slow IV
Spain	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Calves (up to 13 weeks of age)	IM
Spain	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Calves (up to 13 weeks of age)	IM
Spain	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamicin	5 mg/ml	solution for injection	Piglets, dogs, cats	IM

Spain	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicin	50 mg/ml	solution for injection	Cattle (calves up to 250kg)	IM, slow IV
The Netherlands	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicin	100 mg/ml	solution for injection	Calves up to 13 weeks of age	IM

Annex II

Scientific conclusions and grounds for amendment of the summary of product characteristics

Overall summary of the scientific evaluation of veterinary medicinal products containing gentamicin presented as solutions for injection to be administered to cattle and pigs (see Annex I)

1. Introduction

Gentamicin is an aminoglycoside antibiotic indicated for the treatment of a variety of bacterial infections. It is normally used as the sulfate salt. In veterinary medicine gentamicin is used mainly as a solution for injection for cattle, pigs, horses, cats and dogs.

Following a marketing authorisation application to the Belgian Federal Agency for Medicines and Health Product, under Article 13(1) of Directive 2001/82/EC as amended, i.e., a generic application, it appeared that no product-specific residue data were generated in support of the cattle and pigs' meat and offal withdrawal periods for the reference product Genta 100 mg/ml, as authorised in Germany. Using the data available in the CVMP EPMAR for gentamicin (EMEA/MRL/803/01)¹, it was not possible for Belgium to confirm that the withdrawal periods of 95 days for cattle and 60 days for pigs are safe. Furthermore, data available in Belgium for comparable products clearly indicate that residue levels can be above the maximum residue limits (MRLs) at the proposed withdrawal periods. Therefore, Belgium considered that consumer safety is not ensured by the withdrawal periods set for the reference product Genta 100 mg/ml (marketing authorisation holder (MAH): CP-Pharma) and consequently, for its generic product Emdogent 100 (applicant: Emdoka).

Belgium also noted that there are different approved withdrawal periods for cattle and pigs for veterinary medicinal products containing gentamicin presented as solutions for injection across the European Union, e.g. cattle meat and offal from 28 days to 210 days; cattle milk from 2 to 7 days, with some of the products stating 'do not use in cows whose milk is intended for human consumption'; and pigs meat and offal from 28 days to 150 days.

Therefore, on 8 January 2016, Belgium initiated a procedure under Article 35 of Directive 2001/82/EC, for veterinary medicinal products containing gentamicin presented as solutions for injection to be administered to cattle and pigs. The Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) was requested to review all available residue depletion data and recommend withdrawal periods for cattle (meat and milk) and pigs.

2. Discussion of data available

Residue depletion in cattle meat and offal

In all residue depletion studies submitted, gentamicin was used as an injectable aqueous solution and was administered by the intramuscular route.

A GLP-compliant study in calves was submitted concerning the product Aagent 50 mg/ml solution for injection (MAH: Fatro). The study design is in accordance with current standards. The study involved calves of less than 1 month of age. Groups of 5 animals were treated at a dose of 4 mg/kg body weight (bw) once a day for 3 days, and slaughtered at days 30, 40, 50, 60, 70, 80 and 90 after the last administration. Kidney, liver, fat, muscle, and injection site (core and surrounding) were analysed using a validated HPLC/MS-MS method. Analysis of the results for each tissue leads to a maximum withdrawal period of 103 days, relating to residue depletion in the liver, and obtained using the

¹ 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

statistical method as per CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMEA/CVMP/036/95)².

The product Aagent 50 mg/ml solution for injection was also tested in a depletion studies in adult cattle. The study is GLP-compliant; it is considered by the MAH (Fatro) as a preliminary study. No surrounding control injection site was sampled. The residue measured (gentamicin) was not the established marker residue, and the lower limit of quantification (LLOQ) of the HPLC-MS/MS method was equal to the MRL for muscle and fat. No stability data were presented. The study involved groups of 4 animals receiving a dose of 4 mg/kg bw once a day for 5 days, which were slaughtered at days 21, 35, 49 and 70 after the last administration. Kidney, liver, fat, muscle, and injection site were analysed. At day 70, the last sampling point, the concentration of gentamicin still exceeded the MRLs in all liver and kidney samples, with some values amounting to more than 2x the current MRL in kidney and more than 3x in liver. No reliable withdrawal period can be established from these data.

A GLP compliant study conducted with Gentamicina 4% solucion inyectabile (applicable for Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetarsan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml and Purmicina 40 mg/ml (MAHs: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven and Cenavisa)) was provided. The study meets current standards, although fat and muscle (other than injection site) were not analysed. However in view of the overall data available on gentamicin residue depletion, it is known that fat and muscle (except injection site muscle) are not limiting tissues. The enrolled animals were 6-7 month old ruminating calves. Groups of 4 animals were treated at a dose of 4 mg/kg bw every 12 hours for 3 days, and slaughtered at days 80, 100, 130, and 170 after the last administration. Kidney, liver, and the injection site (core and surrounding) were analysed using a validated HPLC/MS-MS method. Analysis of the results for each tissue leads to a maximum withdrawal period of 192 days, relating to residue depletion in the liver and calculated with the statistical method.

Another study in calves was submitted in relation to the product Vetrigen (MAH: Ceva Sante Animale), but is not GLP-compliant. The study concerns non-ruminating animals weighing approximately 50-60 kg. Groups of only 3 animals were treated at a dose of 4 mg/kg bw every 12 hours for 4.5 days (9 injections), and slaughtered at days 15 and 60 after the last administration. Kidney, liver, fat, muscle and the injection site, with no control surrounding sample, were analysed using a microbiological method, for which no adequate validation data are available. At the last slaughter point i.e. day 60, residue levels were below the MRL in liver and kidney, but no firm conclusion can be drawn as to fat, muscle and in particular the injection site, since the relating sensitivity limit was twice the MRL. Overall, a withdrawal period cannot be derived from this study.

A GLP compliant study conducted with Genta-ject 10% (MAH: Dopharma), was provided. The study meets current standards, although the analytical method was microbiological and no control surrounding injection site sample was collected (on the other hand, two injection sites per animal, one on each side, were analysed). The microbiological assay was adequately validated. The enrolled animals were non-ruminating calves of approximately 3 months, reported to have been fed solid feed during the study. Groups of 4 animals were treated at a dose of 2 mg/kg bw every 12 hours for 3 days, and slaughtered at days 76, 90, 104, and 126 after the last administration. Kidney, liver, muscle, fat and the injection site were analysed. The statistical method could not be applied as, for all edible tissues, an insufficient number of data points were available. Using the alternative method, applied to data in kidney, and with a 10% safety margin, leads to a withdrawal period of 139 days.

The products Forticine Solution 1% and 4% (MAH: Vetoquinol), were investigated in one main study focusing kidney, liver and muscle, and using the 1% solution, and one confirmatory study using the

² 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

4% solution, after demonstration of plasma bioequivalence to the 1% strength, and where only the injection site was analysed. In both studies, calves of maximum 1.5 months, presumably non-ruminating, were involved. The studies were either not GLP-compliant, or the status is unknown.

In the main study, the dose administered was 4 mg/kg bw once, followed by three injections of 2 mg/kg bw every 12 hours. The analytical method used liquid-liquid chromatography with fluorometric detection but data demonstrating the validity of the method were not available; only 3 of the 4 recommended gentamicin marker residue components were monitored. Only two animals per slaughter time were involved (14 hours, 7 days, 14 days, 28 days). Due to a LLOQ which is unclear and possibly higher than the respective MRLs no conclusion can be drawn as to residues in muscle and liver. In kidney, at the last time point i.e., 28 days after the last administration, all residue concentrations were below the current MRL value, although they remained relatively close to the MRL (680 and 700 µg/kg). Overall, a withdrawal period cannot be derived from this study.

In the confirmatory, injection site study no control surrounding sample was collected but 3 injection sites per animal were used, in 6 animals. The dose received was 3 mg/kg bw every 8 hours for 3 days. The analytical method was a bacteriological assay for which adequate validation data were not available, with a LLOQ of 100 µg/kg, i.e., twice the current applicable MRL (50 µg/kg for muscle). For that reason it is not possible to use the study to demonstrate a safe withdrawal period, despite the fact that no residues above the sensitivity limit of 100 µg/kg were detected.

A further GLP study concerning both cattle and pigs was conducted with Gentamicin 40 mg/ml solution for injection (MAH: Vetprom), using an enzyme-linked immunoassay as the analytical method. The study is not provided as a full report but rather as a summary. No complete validation data are available. Residue depletion was only followed in kidney and liver; notably the injection site was not analysed. Only two animals per slaughter point were involved. The study was conducted in ruminating cattle (350-380 kg). The dose administered was 4 mg/kg bw at a 12-hour interval on the first day, and afterwards at 24-hour intervals, until day 5 included. Groups of cattle were slaughtered 60, 70, 80 and 90 days after the last administration. Residues in both kidney and liver fall below the MRL at day 80. However in view of shortcomings in the study a reliable withdrawal period cannot be derived from this study.

In renewal assessment reports as assessed by the Belgian NCA, a study was identified supporting the withdrawal period for Genta-kel 5% in calves (MAH: Kela). No full study report and analytical method validation report are available. The GLP status of the study is not known. The study involves non ruminating calves of 8-11 weeks of age, which received 3 mg/kg bw gentamicin twice a day for 3 consecutive days. Animals were slaughtered at 4, 11, 20, and 89 days after the last administration, in groups of 4 to 5. Kidney, liver, fat, muscle, injection site (with no control surrounding sample) were analysed for residue depletion, using an LC-MS/MS method. At the last time point i.e., day 89, residues above the MRL were still detected in the liver (2 in 5 samples). Use of the statistical method for evaluation of the liver data is not considered appropriate, as the homoscedasticity assumption is not met. For the other tissues, the alternative method could be applied. However, in view of the residues above the MRL in liver at day 89, and given that no full study report is available and no analytical method validation report is available, it is not possible to derive a withdrawal period from the study.

Withdrawal periods for cattle meat and offal

Overall for the species cattle, three studies allow derivation of withdrawal periods of 103 days for Aagent 50 mg/ml (MAH: Fatro), 192 days for Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli injectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Veterans gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml and Purmicina 40 mg/ml (MAHs: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven and Cenavisa), and 139 days for Genta-ject 10% (MAH: Dopharma).

It is not appropriate to pool the residue data in order to calculate an overall withdrawal period for all products as different dosing regimens were applied in the studies.

It is considered that the withdrawal periods of 103, 192 and 139 days should be applied to the aforementioned specific products used in the corresponding studies, insofar as the recommended dosing regimen is identical to the one applied in the relevant study, or amounts to a lesser or equivalent dosing in terms of total exposure.

For those products mentioned in the above paragraph that have maximum recommended doses that exceed those used in the corresponding residue studies, the worst case withdrawal period derived directly from residue data, i.e. 192 days, should be applied provided the total dose as per the SPC recommendations does not exceed the total dose administered in the study that yielded this withdrawal period (i.e. 24 mg gentamicin base per kg bw).

For the products where the residues depletion study provided does not cover the recommended dosing regimen, or for products where no data have been provided, the worst case withdrawal period calculated directly from residue depletion data, i.e., 192 days, should apply. This relates to a dosing regimen of 4 mg/kg bw each 12 hours for 3 days, and an injection volume of 20 ml for a concentration of 40 mg/ml. It can be considered that this withdrawal period is sufficient to cover differences in product composition that could have an impact on the residue depletion pattern. Any such impact is likely to remain limited in view of the available product compositions, given the very long period over which depletion takes place, and given that all products concerned by this referral are aqueous solutions. The withdrawal period of 192 days cannot be applied to products for which the total recommended dose exceeds the dose used in the residues study, i.e., 24 mg gentamicin base per kg bw.

For products where the total dose exceeds that for which reliable residues data are available (i.e., for products administered at total doses of greater than 24 mg gentamicin base per kg bw in cattle) the CVMP agreed to extrapolate withdrawal periods based on pharmacokinetic principles. This is not a standard approach and is not referred to in CVMP guidance. However, in the context of this referral procedure, where products are already authorised and where limited residue depletion data are available, use of this pragmatic approach was considered to be an acceptable way to maintain the availability of medicinal products while ensuring consumer safety. The pharmacokinetic approach uses the observed terminal depletion half-life in tissues, the withdrawal period established based on data, and the dose to be administered to allow derivation of withdrawal periods, according to the following formula:

$$WP_{new} = WP_{old} + \{ \log_2(D_{new}/D_{old}) \times T_{1/2}(final\ phase) \} \text{ rounded up}$$

Where: WP_{new} is the withdrawal period for the product for which a withdrawal period is to be derived; WP_{old} is the withdrawal period for the product from which extrapolation is proposed; D_{new} is the dose of the product for which a withdrawal period is to be derived; D_{old} is the dose of the product from which extrapolation is proposed; $T_{1/2}(final\ phase)$ is the terminal half-life.

This calculation is applicable provided that the depletion kinetics are linear and that when residues deplete below the MRLs, the tissue distribution is complete. The mean half-life calculated is 20.41 days. The method leads to a recommended extrapolated withdrawal period of 214 days based on the maximum recommended total dose for most concerned products, i.e., 50 mg gentamicin base per kg bw. Only one product (Gentamicin Bremer Pharma, authorised in Latvia, MAH: Bremer Pharma) recommends a higher total dose, of 80 mg gentamicin base per kg bw. In that case an extrapolated withdrawal period of 228 days is recommended.

It should be emphasised that the extrapolation method used is a pragmatic approach aimed at preserving product availability while in the same time ensuring consumer safety. It is acknowledged

that there are some uncertainties in the data with respect to the terminal half-life and dose linearity of the depletion kinetics, both being conditions, that have to be fulfilled for a correct use of the extrapolation. The intention is to address those products concerned by this procedure for which the maximum recommended dose is high and for which no withdrawal period can be set in a conventional manner based on residue data. For products for which the maximum recommended dose is below that used in the worst case residues studies (24 mg gentamicin base per kg bw), use of this extrapolation approach is not considered appropriate, as using the highest calculated withdrawal period has the effect of incorporating an overall safety margin to cover the lack of specific and adequate data.

Some of the concerned products may be used in older animals than those used in the studies, leading to higher total injection volumes, which may entail a slowest depletion rate due to the decreased surface/volume ratio of the injection site bolus. Therefore, the withdrawal periods cannot be extrapolated to higher injection volumes than those applied in the studies. However, it appears from all the data taken together that, at least for an injection volume of up to 20 ml in calves, the injection site is not the limiting tissue and therefore, it may be considered that the risk for the consumer in relation to higher injection volumes would remain low.

The 192 days withdrawal period was established in ruminating animals; however the Committee considers that it is applicable also to non-ruminating calves. Indeed, the concerned products are for parenteral injection and therefore the impact of digestive physiology is likely limited. Furthermore, the comparison of the studies with Aagent 50 mg/ml solution for injection (MAH: Fatro) and Genta-ject 10% (MAH: Dopharma) shows that residue depletion is not slower in very young animals, since the withdrawal period is lower (103 days) for calves less than one month of age receiving a milk replacer and a solid supplement, than for older calves receiving solid food. This is confirmed to some extent by the rapid depletion observed with Forticine Solution 1% (MAH: Vetoquinol), also conducted in young calves fed with milk replacer. Moreover the residue depletion period is long for gentamicin, and will in most cases cover a period where animals will at least partly, be ruminating.

Residue depletion in pig meat and offal

In all residue depletion studies provided, gentamicin was used as an injectable aqueous solution and was administered by the intramuscular route.

A study is available concerning the product Aagent 50 mg/ml solution for injection (MAH: Fatro). That study in piglets is GLP-compliant; the design is in accordance with current standards. The piglets used were less than 1 month of age. Groups of 5 animals were treated at a dose of 4 mg/kg bw once a day for 3 days, and slaughtered at days 30, 40, 50 and 60 after the last administration. Kidney, liver, skin+fat, muscle, and injection site (core and surrounding) were analysed using a validated HPLC/MS-MS method. Analysis of the results for each tissue leads to a maximum withdrawal period of 66 days, relating to residue depletion in skin+fat and in the injection site and obtained using the alternative calculation method.

The product Aagent 50 mg/ml solution for injection was also tested in depletion studies in adult pigs. This study is GLP-compliant and it is considered by the MAH (Fatro) as a preliminary study. No control injection site surrounding sample was analysed. No combined skin+fat sample was analysed, as only fat was sampled. The residue measured, gentamicin, was not the marker residue, and the LLOQ of the HPLC-MS/MS method was equal to the MRL for muscle and fat. No stability data were presented. Groups of 4 adult pigs receiving a dose of 4 mg/kg bw once a day for 5 days, were slaughtered at days 7, 21, 35, and 49 after the last administration, and kidney, liver, fat, muscle, and injection site were analysed. At day 49, the last sampling point, levels in kidney and liver were above the MRLs in all samples, with some values being more than 2x MRL in kidney and more than 3x MRL in liver. In addition, for the injection site, one concentration was still slightly above the MRL at day 49. Therefore, no reliable withdrawal period can be established from these data.

Another study in pigs is available in relation to the product Vetrigen (MAH: Ceva Sante Animale). The study is not GLP-compliant. The study concerns animals weighing 23 to 27 kg. Groups of only 3 animals were treated at a dose of 4 mg/kg bw every 12 hours for 4.5 days (9 injections), and slaughtered at days 15 and 60 after the last administration. Kidney, liver, fat, muscle and the injection site, with no control surrounding sample, were analysed using a microbiological method, for which no adequate validation data are available. At the last slaughter point i.e. day 60, residue levels were below the MRL in liver and kidney, but no firm conclusion can be drawn for fat, muscle and in particular the injection site, since the relating sensitivity limit was twice the MRL. A reliable withdrawal period cannot be derived from this study.

A study conducted with Gentavall 5 mg/ml (MAH: Mevet), was not clearly GLP-compliant (the study used a surprisingly low dose of 5 mg per animal, in newborn piglets (3-5 days old), administered once). Otherwise, it can be regarded as meeting current standards, although muscle (other than injection site) and fat were not analysed; this can be accepted as these tissues are recognised as not limiting with regard to gentamicin residue depletion. A validated HPLC-MS/MS analytical method was used. Groups of 4 animals were slaughtered at days 40, 45 and 50 after the last administration. Kidney, liver, and the injection site were analysed. Due to the size of the animals no control surrounding injection site sample could be collected. As expected in view of the dose administered, depletion appears rapid in all tissues and levels were below the MRL at the first time point, i.e. 40 days. The withdrawal period derived from those data, based on the alternative method with a 10% safety span, and relating to a single dose of 5 mg/animal, is 44 days for piglets.

A GLP study concerning both cattle and pigs was conducted with Gentamicin 40 mg/ml solution for injection (MAH: Vetprom), using an enzyme-linked immunoassay as the analytical method. The study is not provided as a full report, but rather as a summary. No complete validation data are available. Residue depletion was only followed in kidney and liver; notably the injection site was not analysed. Only two animals per slaughter point were involved. The study was conducted in ruminating cattle (350-380 kg) and pigs of 35-40 kg. The dose administered was 4 mg/kg bw with a 12 hours interval on the first day, and afterwards at 24 hours intervals, until day 5 inclusive. Groups of pigs were slaughtered 14, 28, 35 and 40 days after the last administration. Residues in both kidney and liver fall below the MRL at day 28. However, in view of study shortcomings a reliable withdrawal period could not be derived from this study.

In renewal assessment reports as assessed by the Belgian NCA, two studies were identified, respectively supporting the withdrawal periods for Genta-kel 5% (MAH: Kela), and for Gentaveto-5 in calves (MAH: VMD). No full report is available for the study with Genta-kel 5%, while the study with Gentaveto-5 was provided as a full report.

The study for Genta-kel 5% (MAH: Kela) in piglets used a dose of 3 mg/kg bw twice daily; the treatment duration could not be identified. Groups of 4 to 5 animals were slaughtered at days 3, 10, 17, 27, 67 and 89 after the last administration. Kidney, liver, fat, muscle and injection site (with no surrounding sample) were analysed using a validated LC-MS/MS method; however the results for fat are not available. No withdrawal period can be drawn from the study since residues above the MRL were detected in all tissues for which adequate data were available at the last time point i.e., 89 days after the last administration.

The study for Gentaveto-5 (MAH: VMD) was conducted in pigs weighing 3.75 to 8 kg, and dosed at 5 mg/kg bw, every 12 hours for 5 days. Groups of 5 animals each were slaughtered at 14, 42, 70 and 112 days after the last administration. Kidney, liver, skin+fat and injection sites were analysed for residue depletion, using a validated LC-MS/MS method. No control surrounding sample was collected for the injection site, but 2 sites per animal were analysed and the sites were considered as sufficiently close to each other. On day 112 after the last injection, the last time point, all concentrations were

below the MRL. The approved withdrawal period of 146 days was derived using the alternative method with a safety span of 30%, and can be considered as safe for the consumer.

Withdrawal periods for pigs

For the target species pigs, three studies were identified from which a sufficiently reliable withdrawal period could be drawn. Those are the studies conducted with the products Gentavall 5 mg/ml (MAH: Mevet), Aagent 50 mg/ml solution for injection (MAH: Fatro), and Gentaveto-5 (MAH: VMD). The withdrawal periods are, respectively, 44, 66 and 146 days. They do not relate to the same applied posology.

It is of note that the withdrawal period of 44 days in piglets based on the study with Gentavall 5 mg/ml (MAH: Mevet) corresponds to very particular conditions of use (one single 5 mg injection in neonates).

It is concluded that the withdrawal periods of 44, 66 and 146 days should be applied to the aforementioned products used in the corresponding studies, insofar as the recommended dosing regimen is identical to the one applied in the relevant study, or amounts to a lesser or equivalent dosing in terms of total exposure.

For those products mentioned in the above paragraph that have maximum recommended doses that exceed those used in the residue studies, the worst case withdrawal period derived directly from residue data, i.e. 146 days, should be applied provided the total dose as per the SPC recommendations does not exceed the total dose administered in the study that yielded this withdrawal period (i.e. 50 mg gentamicin base per kg bw).

The withdrawal period of 146 days can also be applied to other products, provided the total dose as per the recommendations does not exceed the total dose administered in the corresponding study (50 mg gentamicin base per kg bw). It is noted that the dose used in the relevant study (50 mg gentamicin base per kg bw) appears to cover all of the currently recommended dosing regimens. It can be considered that this worst case withdrawal period sufficiently covers possible effects arising from differences in product composition. Indeed, it appears from the available product compositions that products have very similar compositions, including common preservatives and buffer systems which are not likely to influence the absorption rate, and which are present in very low relative amounts. In addition the period over which depletion takes place is very long, and all products concerned by this referral are aqueous solutions.

In the case of pigs, all withdrawal periods determined relate to a maximum injected volume of 1 ml, for a concentration of 50 mg/ml, and cannot be directly extrapolated either to larger volumes or to larger doses per injection site. Therefore, the injection volume should be limited to a maximum of 1 ml per injection site, or to 50 mg gentamicin per injection site for products with a strength exceeding 50 mg gentamicin per ml.

Residue depletion data in cattle milk

The only residue depletion in cow milk is provided with Aagent 50 mg/ml solution for injection (MAH: Fatro), although the product is not authorised for use in lactating cows. The study is considered by the MAH as a pilot study and involves only 8 animals. The residue measured (gentamicin) did not correspond to the established marker residue, and the available data are not sufficient to allow verification of the validity of the HPLC-MS/MS analytical method. The dose administered was 4 mg/kg bw once a day for a duration of 5 days. Residue concentrations in milk were determined 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 and 96 hours after the last administration. The low number of animals and data points did not allow analysis of the results using the TTSC (time to safe concentration) or SCLR (safe concentrations, based on linear regression, and allowing for measurements below the limit of quantification) statistical methods, as per CVMP Note for guidance for the determination of withdrawal

periods for milk (EMA/CVMP/473/98)³. The SCPM (safe concentrations, based on data per time point, allowing for data below the limit of quantification) method resulted in a calculated withdrawal period of 72 hours, which corresponds to the first time points where all concentrations are below the MRL, although residues were below the MRL for 7 out of 8 animals at 48 hours after the last administration. Overall the data from this study were not considered adequate for the purpose of deriving a milk withdrawal period.

In the milk residue study described in the CVMP EPMAR for gentamicin (EMA/CVMP/619817/2015)⁴, five lactating cows were treated with repeated intramuscular doses of 4 mg gentamicin/kg bw/day for 3 days. Milk samples were collected up to 90 hours after the last administration. Gentamicin residues in edible tissues and milk were determined by a microbiological assay with a limit of quantification being 50 µg/kg (1/2 MRL). No antimicrobial active residues could be detected in any milk sample collected, which is indicative of an overall very rapid depletion.

Taking a pragmatic approach intended to preserve product availability in lactating cows while ensuring consumer safety, it is considered appropriate to apply to the maximum milk withdrawal period currently authorised, i.e., 7 days, to all products that have lactating cows as an indicated species. This withdrawal period includes a wide safety margin with regard to the available data.

General considerations

Based on the information made available to the CVMP it appears that there are several products for which unclear dosing instructions are given in the product information. It is the responsibility of each National Competent Authority to apply the recommendations of this opinion based on the recommended maximum dose as per the approved SPC, and to take action in case the recommendations in the product information cannot be properly interpreted.

It is considered that the intravenous route is unlikely to lead to higher residue levels in comparison to the intramuscular route and consequently the withdrawal periods derived based on subcutaneous administration can also be recommended for intravenous administration. However, the subcutaneous route should no longer be recommended for cattle and pigs since the depletion kinetics from the injection site remains unknown and may be limiting.

The same rationale used as a basis for the withdrawal periods for products containing gentamicin as the sole active substance may also be applied to gentamicin in combination with trimethoprim and sulfadimethoxine. Indeed, given the especially long persistence of gentamicin in tissues, which is not the case for the other substances in combination products, in view of the withdrawal periods generally approved for products containing trimethoprim and sulphonamides, there is no reason to expect any long-term effect on residues due to interaction.

Finally, a repeated course of treatment within a certain timescale is highly likely to lead to accumulation of gentamicin residues in liver, kidneys, and potentially injection sites of treated animals, and therefore it should be made clear in product information that any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

3. Benefit-risk assessment

Quality, target animals safety, user safety, environmental risk and efficacy have not been assessed in this referral procedure.

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

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

The withdrawal periods for cattle (meat and milk) and pigs should be amended as recommended to provide assurance for consumer safety.

The subcutaneous route should no longer be recommended for cattle and pigs since the depletion kinetics from the injection site remains unknown and may be limiting.

A warning sentence should be added to the product information to advise that any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

The overall benefit-risk balance of the products under this procedure was deemed positive subject to the recommended amendments in the product information (see Annex III).

Grounds for amendment of the summary of product characteristics, labelling and package leaflet

Whereas

- on the basis of the residue depletion data in cattle and pigs, the CVMP considered the withdrawal periods for cattle (meat and milk) and pigs should be amended to provide assurance for consumer safety;
- in the absence of residue depletion data with subcutaneous route of administration, the CVMP considered the subcutaneous route for cattle and pigs should be removed from the product information;
- a repeated course of treatment within a certain timescale is highly likely to lead to accumulation of gentamicin residues in liver, kidneys, and potentially injection sites of treated animals, the CVMP considered that a warning sentence should be added to the product information to advise that any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided;
- the CVMP considered that the overall benefit-risk balance for the products under this procedure remains positive subject to amendments in the product information;

the CVMP has recommended variations of the marketing authorisations for veterinary medicinal products containing gentamicin presented as solutions for injection to be administered to cattle and pigs (see Annex I) in order to amend the summaries of product characteristics, labelling and package leaflets in line with recommended changes in the product information as set out in Annex III.

Annex III

Amendments in the relevant sections of the summary of product characteristics, labelling and package leaflet

A. For Aagent 50 mg/ml listed in Annex I (Marketing Authorisation Holder: Fatro S.p.A.)

Where the maximum total dose, as recommended in the product information, does not exceed 12 mg gentamicin base per kg bw in cattle and pigs, the wording below should be used:

Summary of product characteristics

4.9 Amounts to be administered and administration route

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in calves and piglets.

In pigs do not administer more than 1 ml per injection site.

Repeated injections should be made at different injection sites.

4.11 Withdrawal period(s)

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Calves:

Intramuscular or intravenous use: Meat and offal: 103 days.

Piglets:

Meat and offal: 66 days.

Labelling:

7. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in calves and piglets.

8. WITHDRAWAL PERIOD

Calves:

IM, IV: Meat and offal: 103 days.

Piglets:

Meat and offal: 66 days.

Package leaflet:

8. DOSAGE FOR EACH SPECIES, ROUTE(S) AND METHOD OF ADMINISTRATION

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in calves and piglets.

In pigs do not administer more than 1 ml per injection site.

Repeated injections should be made at different injection sites.

10. WITHDRAWAL PERIOD

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Calves:

Intramuscular or intravenous use: Meat and offal: 103 days.

Piglets:

Meat and offal: 66 days.

B. For Genta-ject 10% listed in Annex I (Marketing Authorisation Holder: Dopharma Research B.V.)

Where cattle and/or pigs have already been approved as target species and provided that the maximum total dose, as recommended in the product information, does not exceed 12 mg gentamicin base per kg bw in cattle and 50 mg gentamicin base per kg bw in pigs, the wording below relating to the relevant species should be used:

Summary of product characteristics

4.9 Amounts to be administered and administration route

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle and pigs.

In pigs do not administer more than 50 mg gentamicin per injection site.

Repeated injections should be made at different injection sites.

4.11 Withdrawal period(s)

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Cattle:

Intramuscular or intravenous use: Meat and offal: 139 days.

Pigs:

Meat and offal: 146 days.

Labelling:

7. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle and pigs.

8. WITHDRAWAL PERIOD

Cattle:

IM, IV: Meat and offal: 139 days.

Pigs:

Meat and offal: 146 days.

Package leaflet:

8. DOSAGE FOR EACH SPECIES, ROUTE(S) AND METHOD OF ADMINISTRATION

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle and pigs.

In pigs do not administer more than 50 mg gentamicin per injection site.

Repeated injections should be made at different injection sites.

10. WITHDRAWAL PERIOD

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Cattle:

Intramuscular or intravenous use: Meat and offal: 139 days.

Pigs:

Meat and offal: 146 days.

C. For Gentavall 5 mg/ml listed in Annex I (Marketing Authorisation Holder: Mevet S.A.U.)

Where the maximum total dose, as recommended in the product information, does not exceed 5 mg gentamicin base per animal in pigs, the wording below should be used:

Summary of product characteristics

4.11 Withdrawal period(s)

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Piglets:

Meat and offal: 44 days.

Labelling:

8. WITHDRAWAL PERIOD

Piglets:

Meat and offal: 44 days.

Package leaflet:

10. WITHDRAWAL PERIOD

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Piglets:

Meat and offal: 44 days.

D. For Gentaveto-5 (50 mg/ml) listed in Annex I (Marketing Authorisation Holder: V.M.D. n.v.)

Where the maximum total dose, as recommended in the product information, does not exceed 50 mg gentamicin base per kg bw in pigs, the wording below should be used:

Summary of product characteristics

4.9 Amounts to be administered and administration route

Repeated injections should be made at different injection sites.

In pigs do not administer more than 1 ml per injection site.

4.11 Withdrawal period(s)

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Pigs:

Meat and offal: 146 days.

Labelling:

7. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Repeated injections should be made at different injection sites.

8. WITHDRAWAL PERIOD

Pigs:

Meat and offal: 146 days.

Package leaflet:

8. DOSAGE FOR EACH SPECIES, ROUTE(S) AND METHOD OF ADMINISTRATION

Repeated injections should be made at different injection sites.

In pigs do not administer more than 1 ml per injection site.

10. WITHDRAWAL PERIOD

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Pigs:

Meat and offal: 146 days.

E. For Gentamicin Bremer Pharma listed in Annex I (Marketing Authorisation Holder: Bremer Pharma GmbH)

Where the maximum total dose, as recommended in the product information, is up to 80 mg gentamicin base per kg bw in cattle, the wording below should be used:

Summary of product characteristics

4.9 Amounts to be administered and administration route

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle.

Repeated injections should be made at different injection sites.

4.11 Withdrawal period(s)

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Cattle:

Intramuscular or intravenous use: Meat and offal: 228 days.

Labelling:

7. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle.

8. WITHDRAWAL PERIOD

Cattle:

IM, IV: Meat and offal: 228 days.

Package leaflet:

8. DOSAGE FOR EACH SPECIES, ROUTE(S) AND METHOD OF ADMINISTRATION

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle.

Repeated injections should be made at different injection sites.

10. WITHDRAWAL PERIOD

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Cattle:

Intramuscular or intravenous use: Meat and offal: 228 days.

F. For all other products listed in Annex I for which the recommended total doses do not exceed 24 mg gentamicin base per kg bw for cattle and 50 mg gentamicin base per kg bw for pigs

Where cattle and/or pigs have already been approved as target species and provided that the maximum total dose of gentamicin, as recommended in the product information, does not exceed 24 mg gentamicin base per kg bw in cattle and 50 mg gentamicin base per kg bw in pigs, the wording below relating to the relevant species should be used:

Summary of product characteristics

4.9 Amounts to be administered and administration route

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle and pigs.

For products with a strength up to 50 mg gentamicin per ml: In pigs do not administer more than 1 ml per injection site.

For products with a strength exceeding 50 mg gentamicin per ml: In pigs do not administer more than 50 mg gentamicin per injection site.

Repeated injections should be made at different injection sites.

4.11 Withdrawal period(s)

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Cattle:

Intramuscular or intravenous use: Meat and offal: 192 days.

Pigs:

Meat and offal: 146 days.

Labelling:

7. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle and pigs.

8. WITHDRAWAL PERIOD

Cattle:

IM, IV: Meat and offal: 192 days.

Pigs:

Meat and offal: 146 days.

Package leaflet:

8. DOSAGE FOR EACH SPECIES, ROUTE(S) AND METHOD OF ADMINISTRATION

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle and pigs.

For products with a strength up to 50 mg gentamicin per ml: In pigs do not administer more than 1 ml per injection site.

For products with a strength exceeding 50 mg gentamicin per ml: In pigs do not administer more than 50 mg gentamicin per injection site.

Repeated injections should be made at different injection sites.

10. WITHDRAWAL PERIOD

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Cattle:

Intramuscular or intravenous use: Meat and offal: 192 days.

Pigs:

Meat and offal: 146 days.

G. For products listed in Annex I for which the recommended total dose is between 24 mg gentamicin base per kg bw and 50 mg gentamicin base per kg bw for cattle

Summary of product characteristics

4.9 Amounts to be administered and administration route

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle.

Repeated injections should be made at different injection sites.

4.11 Withdrawal period(s)

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Cattle:

Intramuscular or intravenous use: Meat and offal: 214 days.

Labelling:

7. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle.

8. WITHDRAWAL PERIOD

Cattle:

IM, IV: Meat and offal: 214 days.

Package leaflet:

8. DOSAGE FOR EACH SPECIES, ROUTE(S) AND METHOD OF ADMINISTRATION

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle.

Repeated injections should be made at different injection sites.

10. WITHDRAWAL PERIOD

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Cattle:

Intramuscular or intravenous use: Meat and offal: 214 days.

H. For products listed in Annex I for which lactating cows have already been approved as target species

Summary of product characteristics

4.9 Amounts to be administered and administration route

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle.

Repeated injections should be made at different injection sites.

4.11 Withdrawal period(s)

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Cattle:

Intramuscular or intravenous use:

Meat and offal: *as recommended in the relevant sections of Annex III above.*

Milk: 7 days.

Labelling:

7. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle.

8. WITHDRAWAL PERIOD

Cattle:

IM, IV:

Meat and offal: *as recommended in the relevant sections of Annex III above.*

Milk: 7 days.

Package leaflet:

8. DOSAGE FOR EACH SPECIES, ROUTE(S) AND METHOD OF ADMINISTRATION

Delete, where applicable, any references to subcutaneous use in cattle.

Repeated injections should be made at different injection sites.

10. WITHDRAWAL PERIOD

Due to accumulation of gentamicin in liver, kidneys and injection site, any repeated course of treatment during the withdrawal period must be avoided.

Cattle:

Intramuscular or intravenous use:

Meat and offal: *as recommended in the relevant sections of Annex III above.*

Milk: 7 days.