

อวช.กอง ย.10

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

การศึกษาวิเคราะห์ทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์
ที่มียา Kanamycin เป็นตัวยาสำคัญในตำรับ

โดย

นางสาวรัตนา ทรงเมฆ

ตำแหน่งเลขที่ 529

[อวช] QV268
13756.ย10
2552

กองควบคุมยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

กันยายน 2552

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

การศึกษาวิเคราะห์ทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์
ที่มียา Kanamycin เป็นตัวยาสำคัญในตำรับ

โดย

นางสาวรัตนา ทรงเมฆ

ตำแหน่งเลขที่ 529

กองควบคุมยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

กันยายน 2552

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

ในปัจจุบันการพัฒนาและการขยายตัวของการเลี้ยงสัตว์มีเพิ่มมากขึ้น การทำปศุสัตว์เพื่อผลิตเป็นอาหารสำหรับมนุษย์บริโภค อย่างไรก็ตามพบว่าปัญหาโรคติดเชื้อในสัตว์ยังคงเป็นปัญหาสำคัญที่ยังไม่สามารถทำการควบคุมได้ทั้งหมด ดังนั้นการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกัน ควบคุมและเพื่อรักษาโรคในสัตว์ยังคงมีความจำเป็นอย่างต่อเนื่อง การมีความจำเป็นในการใช้ยาปฏิชีวนะรวมทั้งยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ ในวงการเลี้ยงสัตว์ทำให้เกิดปัญหาการตกค้างของยาในเนื้อสัตว์ที่ใช้บริโภคในผลิตภัณฑ์ชนิดต่างๆ ซึ่งถ้าหากได้รับอยู่เป็นประจำหรือได้รับอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานๆ อาจก่อให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพอนามัยของผู้บริโภคได้

ยาแกมมาไมซิน (Kanamycin) เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ (aminoglycoside) การขับออกของยาในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนใหญ่ขับออกทางไต นอกจากนี้ยังขับออกมากับน้ำนมด้วย อันตรายของยาคือ ยาอาจทำให้หูหนวกและสูญเสียการทรงตัวได้

ในประเทศไทยมีทะเบียนตำรับยาแกมมาไมซินที่ใช้สำหรับสัตว์ทั้งหมดจำนวน 29 ตำรับ (ข้อมูลเมื่อ 29 พฤษภาคม 2552) ตำรับยาส่วนใหญ่เป็นตำรับที่ได้รับการอนุมัติการใช้มาเป็นเวลานานสำหรับขบ่งใช้ในสัตว์บริโภคและสัตว์เลี้ยง ทั้งนี้ได้ศึกษาข้อมูลการใช้ยาแกมมาไมซินในประเทศไทยและในต่างประเทศ ได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศในกลุ่มสหภาพยุโรป การลดปัญหาการตกค้างของยาในประเทศไทยโดยมีข้อมูลระยะหยุดยาระบบนฉลากและเอกสารกำกับยาให้ผู้ใช้งานหยุดการให้ยาแก่สัตว์ก่อนนำเนื้อสัตว์หรือผลิตภัณฑ์จากสัตว์ไปบริโภค ทั้งนี้ข้อมูลแสดงระยะเวลาหยุดยาในเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์ของแต่ละตำรับที่แตกต่างกัน อาจเป็นปัญหาของผู้ใช้งานได้ รวมทั้งรูปแบบยาผสมยาแกมมาไมซินกับยาในกลุ่มเบต้าแลคแตมเมสที่พบอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษาได้

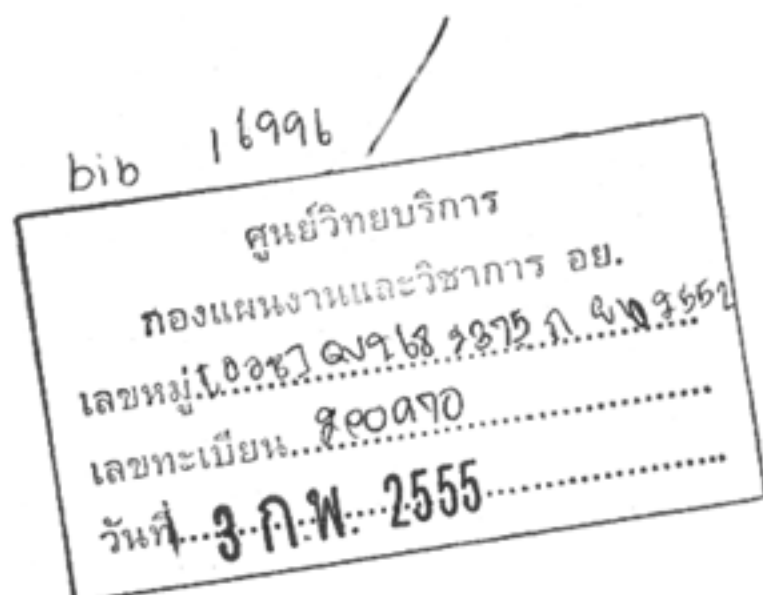
เพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ใช้งานและผู้บริโภค การจัดทำฉลากมาตรฐานเพื่อกำหนดระยะหยุดยาที่ปลอดภัยในการหยุดยาก่อนการนำสัตว์หรือผลิตภัณฑ์สัตว์มาบริโภค หรือกำหนดค่าปริมาณยาที่ตกค้างสูงสุดในอาหาร (MRL) การกำหนดข้อห้ามใช้ในสัตว์ปีกที่ผลิตไข่เพื่อบริโภคสำหรับมนุษย์ การกำหนดให้เป็นยาควบคุมพิเศษที่สั่งใช้โดยสัตวแพทย์เท่านั้น การระบุข้อความคำเตือนถึงอันตรายจากการใช้ยา เป็นหนทางหนึ่งที่จะช่วยลดปัญหาการคือยาและสารตกค้างในเนื้อสัตว์ได้ นอกจากนั้นแล้ว การประสานงานกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้องจะทำให้ได้รับข้อมูลและทราบสถานการณ์การคือยาและการตกค้างของยาในผลิตภัณฑ์จากสัตว์ได้

คำนำ

โรคติดเชื้อต่างๆ ยังคงเป็นปัญหาการเจ็บป่วยที่สำคัญต่อมนุษย์และสัตว์ ยาต้านจุลชีพจึงเป็นยากลุ่มสำคัญที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวาง การใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์มีผลกระทบต่อสุขภาพอนามัยของผู้บริโภค ปัญหาการตกค้างของยาต้านจุลชีพในเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์ที่ได้จากสัตว์และปัญหาเชื้อดื้อยาเป็นประเด็นสำคัญที่ควรเร่งดำเนินการป้องกันหรือลดการเกิดอุบัติการณ์ปัญหาเหล่านี้

ยาต้านจุลชีพเป็นยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ ซึ่งพบว่าการดื้อยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์มีแนวโน้มอุบัติการณ์การดื้อยาในมนุษย์เพิ่มมากขึ้นทุกปี การใช้ยารักษาสัตว์ในการปศุสัตว์เป็นกิจกรรมหนึ่งที่สามารถก่อให้เกิดปัญหาการดื้อยาได้ เพื่อให้หน่วยงานของรัฐ เอกชน และประชาชนได้ทราบข้อมูลและตระหนักถึงความสำคัญในการใช้ยาต้านจุลชีพ อันตรายที่เกิดจากการตกค้างของยาในเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์ ผู้เขียนจึงได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพ ข้อมูลทางวิชาการของยาต้านจุลชีพ และการใช้ยาต้านจุลชีพในประเทศไทยและต่างประเทศ ได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกาและกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป

ผู้เขียนคาดหวังว่าเอกสารวิชาการฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจศึกษาค้นคว้าการใช้ยาต้านจุลชีพที่ใช้สำหรับสัตว์



สารบัญ

	หน้า
คำนำ	i
บทสรุปผู้บริหาร	ii
สารบัญ	iii
สารบัญตาราง	v
สารบัญภาพ	vi
บทที่ 1	1 - 2
บทนำ	1
หลักการและเหตุผล	1
วัตถุประสงค์	2
ขอบเขตการนำเสนอ	2
วิธีการศึกษา	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
บทที่ 2	3 - 7
การใช้ยาต้านจุลชีพ	3
ปัญหาที่เกิดจากเชื้อดื้อยา	3
ยาต้านจุลชีพ	4
ความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพ	4
การกำหนดขนาดของยาต้านจุลชีพ	5
หลักในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพ	5
ข้อควรระวังในการใช้ยาต้านจุลชีพ	6
ความล้มเหลวจากการใช้ยา	7
บทที่ 3	8 - 11
ข้อมูลทางวิชาการของยากานามัยซิน	8
คุณสมบัติของยา	8
ความไม่เข้ากันของยา (Incompatibility)	9
วิธีให้ยา	9
คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์	9

สารบัญ (ต่อ)

		หน้า
	การดูดซึม (Absorption)	9
	การกระจายยา (Distribution)	10
	การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)	10
	การขจัดยา (Elimination)	10
	คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์	10
	กลไกการออกฤทธิ์	11
	อันตรายและฤทธิ์ไม่พึงประสงค์	11
บทที่ 4	การใช้ยากานามัยซิน	12 - 20
	การใช้ยากานามัยซินในประเทศสหรัฐอเมริกา	12
	การใช้ยากานามัยซินในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป	13
	การใช้ยากานามัยซินในประเทศไทย	15
บทที่ 5	บทสรุปและข้อเสนอแนะ	21
บรรณานุกรม		22 - 23
ภาคผนวก		24
	ภาคผนวก ก ข้อมูลการใช้ยากานามัยซินในประเทศสหรัฐอเมริกา	25
	ภาคผนวก ข ข้อมูลการใช้ยากานามัยซินในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป	32

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การใช้ยาที่มียากานามันซินเป็นตัวยาสำคัญในตำรับยาของประเทศ สหรัฐอเมริกา	12 -13
ตารางที่ 2 Recommend MRL ของยากานามัยซิน ใน Annex I (Council regulation (EEC) No 2377/90)	14
ตารางที่ 3 รูปแบบยา ความแรง วิธีการใช้ ประเภทสัตว์ และข้อบ่งใช้ของยากานา มัยซิน	16 - 18
ตารางที่ 4 ระยะเวลาของยากานามัยซินในเนื้อและนม	18

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยากานามัยซิน เอ บี และ ซี (Kanamycin A, B and C)	8
ภาพที่ 2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยากานามัยซินซัลเฟต (kanamycin sulfate)	9

บทที่ 1

บทนำ

หลักการและเหตุผล

ในปัจจุบันการพัฒนาและการขยายตัวของการเลี้ยงสัตว์มีเพิ่มมากขึ้น การทำปศุสัตว์เพื่อผลิตเป็นอาหารสำหรับมนุษย์บริโภค อย่างไรก็ตามพบว่าปัญหาโรคติดเชื้อในสัตว์ยังคงเป็นปัญหาสำคัญที่ยังไม่สามารถทำการควบคุมได้ทั้งหมด โรคติดเชื้อจากแบคทีเรียหลายๆโรคที่พบในสัตว์เหมือนหรือคล้ายกับที่พบในมนุษย์ ดังนั้นการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกัน ควบคุมและเพื่อรักษาโรคในสัตว์ยังคงมีความจำเป็นอย่างต่อเนื่อง เพื่อลดอันตรายจนถึงชีวิตในสัตว์และเป็นการควบคุมโรคไม่ให้แพร่กระจายไปยังสัตว์ตัวอื่น ๆ หรือสัตว์กลุ่มอื่น ๆ ด้วย

ความจำเป็นในการใช้ยาปฏิชีวนะรวมทั้งยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆในวงการเลี้ยงสัตว์จึงส่งผลทำให้เกิดปัญหาการตกค้างของยาในเนื้อสัตว์ที่ใช้บริโภคในผลิตภัณฑ์ชนิดต่างๆและยังคงเป็นปัญหาอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้หลังจากที่สัตว์ได้รับยาไม่ว่าจะให้โดยวิธีใดๆก็ตามจะพบว่ายาบางส่วนหรือยาที่มีการเปลี่ยนแปลงไปอยู่ในรูปเมตาบอไลต์ หรือบางส่วนของยาที่มีการเสื่อมสลายไปเมื่ออยู่ในร่างกายสัตว์จะมีการสะสมอยู่ในเนื้อเยื่อต่างๆ ซึ่งมากหรือน้อยแตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของยาและชนิดของเนื้อเยื่อ ถ้าสัตว์เหล่านี้ถูกนำไปใช้เพื่อบริโภคเป็นอาหาร โดยที่ยังมียาตกค้างอยู่ในเนื้อเยื่อส่วนใดส่วนหนึ่งแล้วจะมีผลทำให้ผู้บริโภคได้รับยาเข้าไปด้วย ซึ่งถ้าหากได้รับอยู่เป็นประจำหรือได้รับอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานๆ อาจก่อให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพอนามัยของผู้บริโภคได้

ยาแกมมาซิน (Kanamycin) เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ (aminoglycoside) ที่ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ดี และเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกบางชนิดได้ เชื้อแบคทีเรียที่ไวต่อยาแกมมาซินได้แก่ *Escherichia coli*, *Enterobacter* บางชนิด *Proteus*, *Mycobacterium*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Staphylococcus* และ *Campylobacter* เชื้อ *Escherichia coli* และ *Staphylococcus* จะคือต่อยานี้ได้อย่างรวดเร็วมาก และทำให้เกิดการคือต่อยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ตัวอื่น ๆ ได้ด้วย เช่น Neomycin, gentamycin และ streptomycin หลังจากได้รับยาแกมมาซิน ยาจะแพร่กระจายไปทุกส่วนของร่างกายโดยพบระดับยาสูงมากที่ตับและไต การขับออกของยาส่วนใหญ่ขับออกทางไต นอกจากนี้ยังขับออกมากับน้ำนมด้วย อันตรายของยาคือยาอาจไปทำลายส่วน cochlear และส่วน vestibular ของเส้นประสาทคู่ที่ 8 อย่างถาวร ทำให้หูหนวกและสูญเสียการทรงตัวได้

ในปัจจุบันยาแกมมาซินที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ในประเทศไทยมีทั้งหมด 29 ตำรับ ส่วนมากเป็นตำรับยาที่เคยได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นระยะเวลาอันยาวนานหรือเป็นทะเบียนที่โอนถ่ายจากทะเบียนเดิมที่เคยขึ้นทะเบียนเป็นเวลานานแล้ว ดังนั้นข้อมูลทางวิชาการของยาแต่ละตำรับอาจเป็นข้อมูลเก่า ยาแกมมาซินที่ได้รับขึ้นทะเบียนในประเทศไทยระบุการใช้กับชนิด

สัตว์บริโภคและสัตว์เลี้ยงคังต่อไปนี้คือ ไก่ เป็ด สุกร โค กระบือ ม้า แมว สุนัข ห่าน แพะ และ แกะ ในรูปแบบขาคัด ได้แก่ ขาน้ำใสปราศจากเชื้อ ขาน้ำแขวนตะกอนปราศจากเชื้อ ยาผงปราศจากเชื้อ ขาน้ำใสสำหรับรับประทาน และยาพ่นจมูก โดยมีระยะเวลาหยุดยาที่กำหนดไว้ในตำรับมีความหลากหลายไม่เท่ากัน ซึ่งอาจเป็นปัญหาในการนำไปใช้ของเกษตรกรในการกำหนดระยะเวลาหยุดยาก่อนส่งสัตว์เข้าโรงฆ่าเพื่อการบริโภคได้ ปัญหาการตกค้างของยาในเนื้อเยื่อสัตว์ที่นำมาบริโภคหรือผลิตภัณฑ์จากสัตว์นั้นอาจมีการสะสมและส่งผลเสียต่อผู้บริโภคได้ ในการนี้จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการทบทวนการใช้ยาต้านมาซิงในสัตว์

วัตถุประสงค์

1. ศึกษาข้อมูลทางวิชาการของยาต้านมาซิงทั้งด้านคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์และการใช้ยาต้านมาซิง
2. เพื่อศึกษาข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาต้านมาซิงที่ใช้สำหรับสัตว์ ในประเทศไทย เปรียบเทียบกับข้อมูลการใช้ยาในต่างประเทศ

ขอบเขตการนำเสนอ

ศึกษาข้อมูลพื้นฐานของยาต้านมาซิง ข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาต้านมาซิงที่ใช้สำหรับสัตว์ ในประเทศไทย เปรียบเทียบและวิเคราะห์ข้อมูลการใช้ยาในต่างประเทศ

วิธีการศึกษา

ขั้นตอนการดำเนินงานคังนี้คือ วางกรอบแนวความคิด วางเค้าโครงเรื่อง ศึกษาค้นคว้า รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องจากหน่วยงานต่างๆ และสืบค้นข้อมูลการใช้ยาในต่างประเทศจาก อินเทอร์เน็ต วิเคราะห์ข้อมูล นำข้อมูลมาประมวลผล จัดพิมพ์ ตรวจสอบแก้ไข และจัดทำรูปเล่ม

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อเป็นแนวทางและข้อมูลในการพิจารณาคำเนิการทบทวนทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ที่มีตัวยาต้านมาซิงเป็นตัวยาสำคัญ
2. เพื่อใช้เป็นแนวทางสำหรับเจ้าหน้าที่ในการพิจารณาทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับสัตว์ที่มีตัวยาต้านมาซิงเป็นตัวยาสำคัญ
3. เป็นเอกสารข้อมูลพื้นฐานสำหรับบุคคลทั่วไป ผู้ที่สนใจศึกษาค้นคว้า หรือวิจัยเกี่ยวกับยาต้านมาซิง
4. เพื่อเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจและศึกษาต้านมาซิง เป็นข้อมูลในการรักษาสัตว์และป้องกันการเกิดปัญหาสารตกค้างในเนื้อและผลิตภัณฑ์จากสัตว์

บทที่ 2

การใช้ยาต้านจุลชีพ

ปัญหาที่เกิดจากเชื้อค็อกเซีย⁽³⁾

ทั้งในวงการแพทย์และสัตวแพทย์ได้ประสบกับปัญหาเชื้อค็อกเซีย และปัญหาที่ติดตามมากก็คือ การใช้ยาต้านจุลชีพที่เคยใช้ยู่กลับใช้ไม่ได้ผล ถ้ามองให้ลึกซึ้งแล้วจะทำให้ทราบว่าเชื้อค็อกเซียนี้เป็นปัญหาที่สำคัญ เพราะนอกจากจะรักษาไม่ได้ผลแล้ว ยังทำให้การกระจายตัวของ โรคเพิ่มมากขึ้นด้วย หากมองในแง่ของการใช้ยาแล้วจำเป็นที่จะต้องเปลี่ยนไปใช้ยาตัวใหม่ที่มีความแรงเพิ่มขึ้นตามลำดับ และเป็นที่แน่นอนว่ายากลุ่มใหม่เหล่านี้ย่อมมีราคาสูงและมีอันตรายสูง การใช้ยาที่มีความแรงเพิ่มขึ้น ก็ยังเป็นการเปิดโอกาสให้เชื้อเกิดค็อกเซียเร็วมากขึ้นตามไปด้วย การใช้ยาอย่างพร่ำเพรื่อหรือการใช้ยาที่มีฤทธิ์แรงทำให้เชื้อในร่างกายที่มีความไวต่อยาถูกทำลายไปเรื่อยๆ จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้เชื้อค็อกเซียเกิดการขยายตัว เพิ่มจำนวนขึ้นอย่างรวดเร็ว

ในวงการแพทย์พบว่าอัตราการเกิดเชื้อค็อกเซียจะสูงในคนไข้ตามโรงพยาบาลซึ่งเป็นแหล่งที่มีการใช้ยาต้านจุลชีพค่อนข้างมาก เพียงชั่วระยะเวลาไม่กี่ปีหลังจากมีการใช้ยา สำหรับในสัตว์นั้นมีการศึกษาและมีรายงานเกี่ยวกับเชื้อค็อกเซียในสัตว์จากหลายประเทศ จากการติดตามและสังเกต พบว่าโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียพวกแกรมลบในสัตว์มีเพิ่มมากขึ้นกว่าแบคทีเรียพวกแกรมบวก เมื่อทำการศึกษาแบคทีเรียพวกแกรมลบเหล่านี้พบว่า เป็นแบคทีเรียที่สามารถถ่ายทอดพลาสมิดโดยวิธีคอนจูเกชัน (conjugation) ทั้งพวกที่ทำให้เกิดโรค เช่น ซาโมเนลลา (*Salmonella*) และ ชิเกลลา (*Shigella*) หรือพวกที่ไม่ทำให้เกิดโรค เช่น อีโคไล (*E. coli*) และ เคลปเซลลา (*Klebsiella*) ต่อมาในประเทศอังกฤษมีรายงานพบเชื้อค็อกเซียในโค โดยเชื้อเกิดคือค็อกเซียสเตรปโตค็อกคัส ยาคัลฟา เดตรา ซัคคลินและแอมพิซิลินเป็นระยะๆตามลำดับ และต่อมาพบว่าเกิดคือค็อกเซียกานามัยซิน นิโอมัยซิน และฟูราโซลิโคนด้วย และยังตรวจพบพลาสมิดในกลุ่ม Enterobacteriaceae จากโคและลูกสุกรจากการศึกษาในขณะนั้นด้วย ต่อมาก็พบเชื้อค็อกเซียในสัตว์ปีกเช่นกัน โดยเกิดการคือยาเดตราซัคคลิน ยาคัลฟาและสเตรปโตค็อกคัส ผลจากการศึกษาเหล่านี้เป็นเรื่องที่ได้รับความสนใจอย่างมากในระยะเวลาต่อมา ทั้งนี้เพราะว่าถ้าเชื้อค็อกเซียเกิดขึ้นในสัตว์แล้วจะทำให้การรักษาและการควบคุม โรคติดเชื้อในสัตว์เป็นไปได้ด้วยความยากลำบาก และนำไปสู่การกระจายตัวของโรค นอกจากนี้หลายๆ โรคที่เกิดขึ้นในสัตว์ก็สามารถติดต่อถึงมนุษย์ได้ด้วย และมีเชื้อหลายชนิดที่โคจรไปมาระหว่างมนุษย์และสัตว์ เช่น อีโคไล หลายๆสเตรน ถ้ามนุษย์เกิดการติดเชื้อและมีการถ่ายทอดคุณลักษณะการคือยาระหว่างจุลชีพในร่างกายมนุษย์แล้วก็ย่อมเกิดการแพร่กระจายคุณลักษณะการคือยาระหว่างจุลชีพในร่างกายมนุษย์ และสัตว์ด้วยเช่นกัน

การใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ไม่เพียงแต่ใช้เพื่อการรักษาโรคเท่านั้น ยาต้านจุลชีพส่วนใหญ่มักใช้เพื่อเป็นการป้องกันโรคในสัตว์ ซึ่งอาจจะกล่าวได้ว่าเป็นการใช้ยาอย่างพร่ำเพรื่อและยิ่งไปกว่านั้นยา

ด้านจุลชีพหลายตัวใช้เป็นยาเสริมในอาหารสัตว์ (Feed additive) ดังนั้นจากข้อคิดเห็นของหน่วยงานหลายๆฝ่ายในประเทศต่างๆที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับปัญหาของเชื้อคือยาซึ่งรวมทั้งวงการแพทย์ด้วย และจากการรวบรวมข้อมูลก็ได้ให้ข้อสรุปไว้ว่าเชื้อคือยาที่กำลังเป็นปัญหาใหญ่ทั้งในวงการแพทย์และสัตวแพทย์ทั่วโลกในขณะนี้ มีสาเหตุที่สำคัญสาเหตุหนึ่งคือ การใช้ยาต้านจุลชีพในอาหารสัตว์เป็นระยะเวลานานๆเพื่อเป็นการเร่งการเจริญเติบโตและเพื่อป้องกันโรคในสัตว์ ถึงแม้ว่าสาเหตุที่ทำให้เกิดเชื้อคือยามีหลายสาเหตุ เช่น การใช้ยาไม่ถูกต้อง ให้ยาขนาดต่ำเกินไป ให้ยาไม่ครบกำหนด หรือหยุดยาเร็วเกินไป สาเหตุอื่นๆดังเช่นเชื้ออยู่ในสภาพหรือลักษณะที่ผิดไปจากปกติ อาจอยู่ในรูปโปรโตพลาสต์ หรือสเฟียโรพลาสต์ เชื้อที่ลักษณะผิดปกตินี้ทำให้ยามีความไวต่อยาผิดปกติด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อเหล่านี้จะคือยาที่ออกฤทธิ์ต่อผนังเซลล์ เช่นกลุ่มยาเพนนิซิลิน เซฟาโลสปอริน แต่ในขณะที่เดียวกันกลับมีความไวต่อยากลุ่มอื่นเพิ่มมากขึ้น เช่น เตตราซัยคลิน อิริโทรมัยซิน หรือกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ หรือเชื้อคือยาอาจมีสาเหตุเกิดอันเนื่องมาจากร่างกายมนุษย์หรือสัตว์โดยตรง เช่นกระบวนการป้องกันตัวในร่างกายที่มีการเปลี่ยนแปลงไป มีผลทำให้ร่างกายมีความไวต่อโรคติดเชื้อ หรือมีสิ่งกีดขวางในร่างกายระหว่างเชื้อและยา เช่น ภูมิต้านทาน ภูมิต้านทาน หรือสารบางชนิด ตลอดจนเมตาบอไลต์บางชนิดในร่างกายมีฤทธิ์ขัดขวางการออกฤทธิ์ของยาที่ได้รับเหล่านี้ เป็นต้น

ยาด้านจุลชีพ ⁽³⁾

ยาด้านจุลชีพหรือยาปฏิชีวนะ เป็นยาอีกกลุ่มหนึ่งที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยมีจุดประสงค์เพื่อให้ยาไปออกฤทธิ์ทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพที่ทำให้เกิดโรคในสัตว์ แต่บางครั้งอาการป่วยของสัตว์ก็อาจจะไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อหรือเป็นการติดเชื้อชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อยาที่เลือกใช้ ทำให้การใช้ยาด้านจุลชีพในครั้งนั้นไม่ประสบผลสำเร็จในการรักษา หรือสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายเกินความจำเป็น

ดังนั้นก่อนตัดสินใจใช้ยาด้านจุลชีพ หรือตัดสินใจเลือกใช้ยาด้านจุลชีพตัวใดตัวหนึ่ง มีข้อควรคำนึงดังนี้

1. ต้องคำนึงถึงความสัมพันธ์ระหว่างความไวของเชื้อและระดับยาในร่างกาย นั่นคือต้องคำนึงถึงขนาดของยาที่ให้และพฤติกรรมของยาซึ่งได้แก่ กระบวนการดูดซึม การกระจายตัว และการกำจัดยาออกจากร่างกาย
2. ต้องคำนึงถึงอันตรายและฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของยาที่มีต่อร่างกาย

ความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาด้านจุลชีพ ⁽³⁾

ในการรักษาโรคถ้าให้ยากับสัตว์ป่วยและสัตว์หายเป็นปกติ เชื้อนั้นไวต่อยา แต่ถ้าให้ยารักษาแล้วสัตว์ไม่หายป่วย เรียกว่าเชื้อคือยา

ความไวของเชื้อต่อยาแต่ละชนิดสามารถหาได้จากการทดสอบในห้องปฏิบัติการ ซึ่งผลที่ได้จะไม่เกี่ยวข้องกับลักษณะในสัตว์ เช่น ไม่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมของยาในสัตว์แต่ละชนิดซึ่งแตกต่างกัน ไม่เกี่ยวข้องกับกระบวนการป้องกันตัวที่ต่างกัน ตลอดจนปฏิกิริยาที่มีต่อกันระหว่างเชื้อและยาในร่างกาย ดังนั้นเพื่อที่จะให้ได้ผลดีในการรักษา จึงควรให้มีปริมาณยาในบริเวณหรือตำแหน่งที่มีการติดเชื้อนั้นมีปริมาณยาที่สูงพอจะฆ่าหรือทำลายหรือยับยั้งเชื้อได้ในระยะเวลาที่เหมาะสมต่อการกำจัดเชื้อของร่างกาย เช่น อวัยวะบางส่วนในร่างกาย เช่น สมอ ตา หรือต่อมลูกหมาก เป็นอวัยวะที่มักจะพบยาได้น้อยกว่าในเลือด

การกำหนดขนาดของยาด้านจุลชีพ ⁽³⁾

ความไวของเชื้อที่มีต่อยา และข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ จะช่วยในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับสัตว์ชนิดนั้นๆ แต่ในการใช้ยาควรจะต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆที่อาจทำให้การใช้ยาไม่ได้ผล เช่น สัตว์แต่ละตัวให้ระดับยาในเลือดได้ไม่เท่ากัน หรือระดับยาในเลือดอาจไม่สัมพันธ์กับระดับยาในอวัยวะที่มีการติดเชื้อและยาอาจกระจายไปยังอวัยวะที่มีการติดเชื้อได้ไม่ดีเท่าที่ควร หรืออาจมียาบางส่วนที่ถูกทำลายไปโดยเอนไซม์ หรือการเปลี่ยนแปลงของสภาพกรด-ด่างในร่างกาย

ดังนั้นขนาดยาที่แนะนำจะต้องเป็นขนาดที่ทำให้ระดับยาในเนื้อเยื่ออยู่สูงกว่าค่าความไวของเชื้อที่มีต่อยา (Minimum inhibitor concentration : MIC) ซึ่งอาจทำได้โดยให้ยาในระดับสูง เพื่อให้ระดับยาอยู่เหนือ MIC ในทันที หรือให้ยาขนาดปานกลางติดต่อกันหลายๆครั้ง เพื่อให้ระดับยาอยู่เหนือ MIC ตลอดเวลาที่ให้ยา เพื่อหวังให้ยาสามารถออกฤทธิ์หรือขจัดเชื้อได้ ในขณะที่เดียวกันขนาดยาที่เลือกให้มันต้องไม่เป็นอันตรายทั้งในทางตรง และทางอ้อมต่อสัตว์ป่วยด้วย

หลักในการเลือกใช้ยาด้านจุลชีพ ⁽³⁾

1. ควรใช้ยาด้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อที่ทำให้เกิดโรคโดยเฉพาะ และมีผลกระทบต่อร่างกายสัตว์น้อยที่สุด
2. ควรเลือกใช้ยาด้านจุลชีพที่ทำให้เกิดการคือยาได้ยาก หรือไม่เกิดเลย
3. ควรเลือกใช้ยาด้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ในการทำลายเชื้อมากกว่าเพียงแต่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญ หรือยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อเท่านั้น
4. ฤทธิ์ยาต้องไม่ถูกทำลายให้มีฤทธิ์น้อยลงจากน้ำหล่อเลี้ยงร่างกาย น้ำเลือด น้ำหนอง หรือเอนไซม์ต่างๆ
5. มีการดูดซึมและกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆได้ดี และให้ความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงเพียงพอ
6. ควรเลือกใช้ยาที่ขับถ่ายออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่
7. ใช้ยาด้านจุลชีพเมื่อจำเป็นเท่านั้น

8. พยายามอย่าใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันโรคโดยไม่จำเป็น

9. ต้องใช้ยาตามขนาดและระยะเวลาที่กำหนดให้ใช้อย่างเคร่งครัด ยกเว้นในกรณีที่เป็นโรคเกี่ยวกับตับและไต

10. ระยะเวลาในการใช้ยาต้านจุลชีพ มีหลักกว้างๆดังนี้

- 1) ในรายที่เกิดการติดเชื้อ มีไข้สูง และมีเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น (leucocytosis) ต้องให้ยาต้านจุลชีพทุกวัน จนไข้ลดและมีอาการเป็นปกติ โดยไม่พบ leucocytosis และให้ยาต่ออีก 2-3 วัน
- 2) ถ้าเป็นไปได้ควรตรวจเชื้อโดยการสเมียร์ หรือเพาะแยกเชื้อ และให้ยาต่อไปอีก 2-3 วัน หลังจากตรวจไม่พบเชื้อแล้ว
- 3) ไม่ควรให้ยานานเกินกว่า 1 สัปดาห์ เนื่องจากอาจเกิดพิษ หรืออาการไม่พึงประสงค์จากยา
- 4) เมื่อพบการขยายตัวของเชื้อกลุ่มอื่นๆ (suprainfection) ซึ่งอาจเป็นเชื้อรา หรือแบคทีเรีย ควรเปลี่ยนยาเป็นตัวใหม่ที่มีผลต่อเชื้อเดิมและเชื้อที่เกิดใหม่ หรือบางกรณีการหยุดใช้ยาจะทำให้ปัญหา suprainfection กลับคืนสู่ปกติได้เอง

ข้อควรระวังในการใช้ยาต้านจุลชีพ ⁽³⁾

การใช้ยาต้านจุลชีพ โดยเฉพาะการให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ มีข้อควรระวังในการใช้ยาดังนี้

1. คุณภาพของยาหลังจากการผสมยา ควรผสมยาเมื่อจำเป็นต้องใช้เท่านั้น เพราะยาต้านจุลชีพหลายตัวเมื่อผสมทิ้งไว้จะเสื่อมคุณภาพลง นอกจากนี้การเลือกใช้สื่อ ตัวทำลาย ความเป็นกรด-ด่างของสารละลาย เมื่อผสมแล้วก็มีผลต่อคุณภาพของยา

2. ห้ามใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกับการให้เลือด เพื่อหลีกเลี่ยงการเสื่อมคุณภาพของยา ความไม่เข้ากันของยาและอันตรายที่เกิดจากการอักเสบของหลอดเลือดดำ

3. ไม่ควรผสมยาต้านจุลชีพกับยาอื่นๆ เพราะยาอาจเสื่อมคุณภาพหลังจากผสมกับยาตัวอื่น โดยที่สีหรือตะกอน อาจไม่ปรากฏให้เห็นว่ามีการเปลี่ยนแปลง แต่ยาอาจมีฤทธิ์เปลี่ยนไปได้

4. ในกรณีที่ยาเข้มข้นสูงเกินไป และจำเป็นต้องให้ยาต้านจุลชีพเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ควรละลายยาให้เจือจางลงเสียก่อน โดยละลายในตัวสารละลายประมาณ 50 มิลลิลิตรแล้วให้ยาช้าๆประมาณ 30 นาที

ความล้มเหลวจากการใช้ยา⁽³⁾

บางครั้งการใช้ยาด้านจุลชีพไม่ได้ผล ไม่ได้มีสาเหตุมาจากปัญหาการที่เชื้อคือยาเพียงอย่างเดียว บางกรณีอาจเกิดจากสาเหตุต่างๆ เช่น ใช้ยารักษาโรคติดเชื้อที่รักษาไม่ได้ ใช้ขนาดยาหรือวิธีการให้ยาไม่ถูกต้อง หรือยาไม่สามารถซึมผ่านไปยังบริเวณที่มีการติดเชื้อได้

โดยสรุปแล้วการใช้ยาด้านจุลชีพล้มเหลวอาจมีสาเหตุได้จากหลายประการ เช่น

1. เกิดปฏิกิริยาต่อต้านของยาในร่างกาย หรือยาเกิดการเสื่อมฤทธิ์ในร่างกาย เนื่องจากความไม่เข้ากันของยากับน้ำในร่างกาย
2. ยาไม่สามารถซึมผ่านเข้าไปถึงบริเวณที่เกิดการติดเชื้อได้ เช่น ในรายที่ไม่มีการทำความสะอาดบริเวณแผลที่เกิดการติดเชื้อ หรือไม่ได้มีการเอาหนองหรือเนื้อเยื่อตายออกเสียก่อน
3. ยามีการลบล้างฤทธิ์กัน ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ในกรณีที่ใช้ยาหลายตัวร่วมกัน
4. วินิจฉัยโรคไม่ถูกต้องเพราะสัตว์อาจป่วยจากสาเหตุอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อแบคทีเรีย
5. ใช้ยาด้านจุลชีพรักษาโรคที่รักษาไม่ได้
6. สภาพสัตว์ซึ่งมีผลต่อระบบการป้องกันตนเองเพื่อทำลายเชื้อ และกำจัดเชื้อที่ไม่มีการเจริญเติบโตแล้วออกจากร่างกาย
7. เกิดปรากฏการณ์เชื้อคือยา
8. ขนาดของยาและระยะเวลาที่ให้ยา ตลอดจนวิธีให้ยาไม่ถูกต้อง

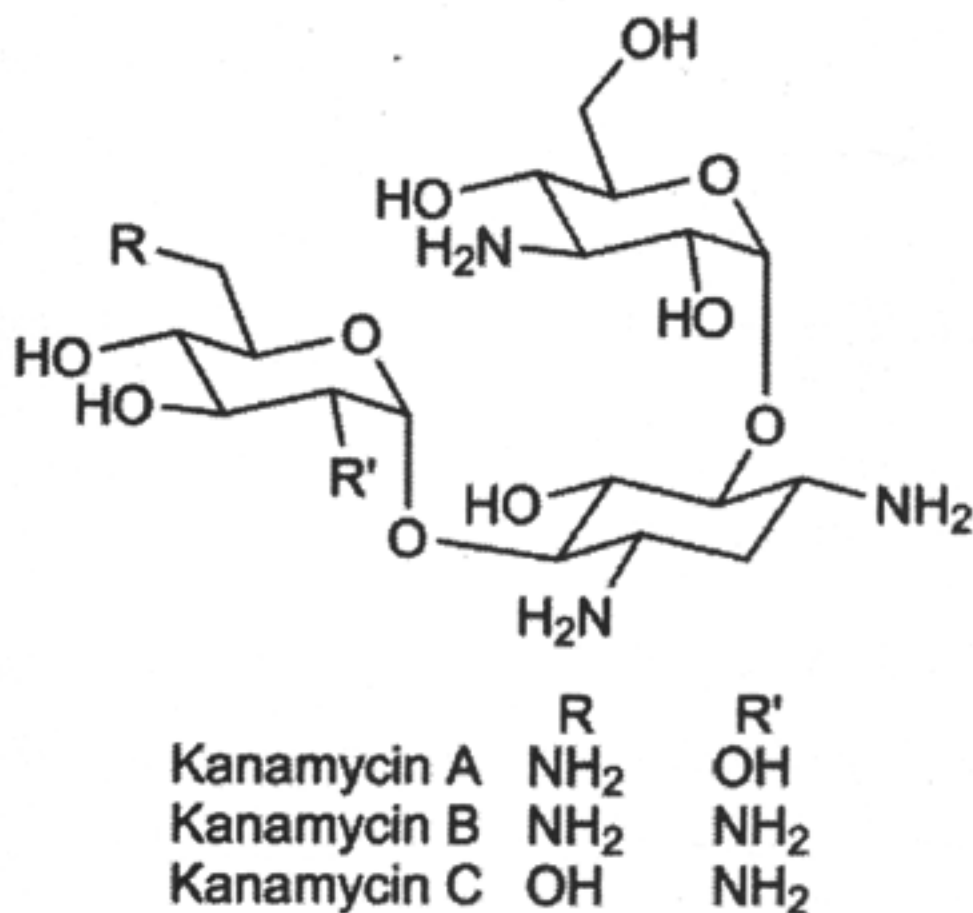
บทที่ 3

ข้อมูลทางวิชาการของยาทานามัยซิน

ยาทานามัยซิน เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ (aminoglycoside) ที่ค้นพบในปี ค.ศ. 1957 พบครั้งแรกที่ญี่ปุ่น โดย Umezawa และคณะ ซึ่งแยกยาทานามัยซินได้จากการหมักเชื้อ *Streptomyces kanamyceticus* และสามารถแยกสารประกอบผสมอย่างน้อย 3 ชนิด คือ ยาทานามัยซิน เอ บี และซี (Kanamycin A, B และ C) อนุพันธ์ที่มีพิษต่ำที่สุดคือ ยาทานามัยซิน เอ แม้ว่าจะมีฤทธิ์อ่อนกว่ายาทานามัยซิน บี เป็น 2 เท่า ดังนั้นผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายอยู่ในปัจจุบันจึงเป็นยาทานามัยซิน เอ ยา ที่แยกออกมาได้ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียได้หลายชนิด ส่วนยาทานามัยซิน ซี มีฤทธิ์อ่อนที่สุด^(1,2)

คุณสมบัติของยา^(1,2,3,4)

ยาทานามัยซิน ประกอบด้วย 2 amino sugar เกาะกับ 2-deoxystreptamine ด้วย glycoside bond สูตรโครงสร้างทางเคมีแสดงในภาพที่ 1

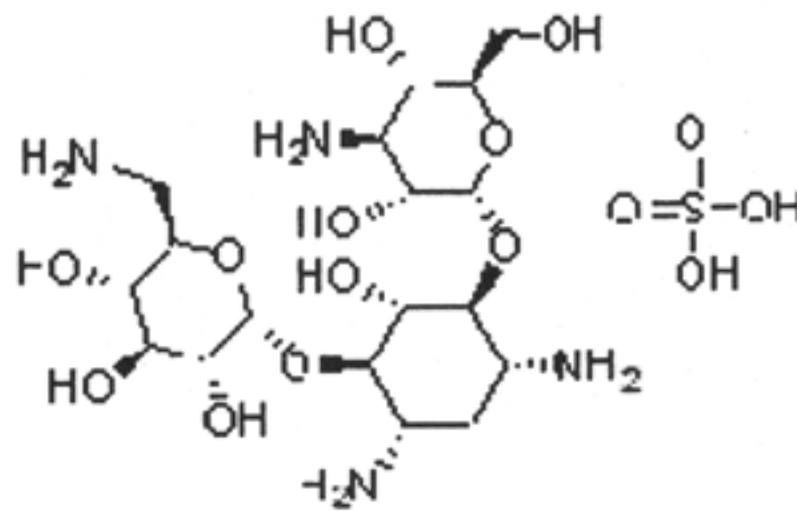


ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาทานามัยซิน เอ บี และ ซี (Kanamycin A, B and C)

ยาทานามัยซินเป็นสารประกอบที่มีคุณสมบัติเป็นเบส ออกฤทธิ์ในสภาวะแวดล้อมที่เป็นเบส ได้ดีกว่าสภาวะกรด ละลายน้ำได้ดี การละลายในไขมันได้น้อย ความมีขั้วสูง ดังนั้นจึงให้ยาโดยวิธี parenteral เพื่อให้ความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดถึงระดับการรักษา และยามีเสถียรภาพสูงที่ pH 2-11 เมื่อนำยาเข้าตู้อบ (autoclave) ที่อุณหภูมิ 120 °C เป็นเวลานาน 1 ชั่วโมง จะพบว่าฤทธิ์ในการทำลาย

เชื้อแบคทีเรียลดลงเพียง 5% ยากานามัยซินในรูปแบบสารละลายถูกกับอากาศจะเปลี่ยนเป็นสีดำและหมดฤทธิ์การทำลายเชื้อแบคทีเรีย สามารถป้องกันได้โดยเติม antioxidant ลงไป

ยากานามัยซินที่ผลิตและขายในท้องตลาดอยู่ในรูปยากานามัยซินซัลเฟต (kanamycin sulfate) สูตร โครงสร้างคังแสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 สูตร โครงสร้างทางเคมีของยากานามัยซินซัลเฟต (kanamycin sulfate)

ความไม่เข้ากันของยา (Incompatibility) ⁽¹²⁾

ยากานามัยซินเป็นยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ ซึ่งจะ ไม่ออกฤทธิ์ในหลอดทดลองเมื่อผสมกับยากลุ่มเพนนิซิลินและเซฟาโลสปอรินส์ โดยจะ ไปทำปฏิกิริยากับ โครงสร้างวงแหวนเบต้าแลคแตม (betalactam ring) ปริมาณของยาที่ไม่ออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับอุณหภูมิ ความเข้มข้น และระยะเวลาของการสัมผัส

วิธีให้ยา ⁽¹⁾

ยากานามัยซินให้กับสัตว์ได้ทั้ง โดยวิธีกิน ฉีด หรือใช้เฉพาะที่ ให้ยานี้กินเพื่อรักษาโรคลำไส้ อักเสบเพื่อลดจำนวนเชื้อแบคทีเรียในทางเดินอาหาร ให้โดยวิธีฉีดเพื่อรักษาโรคติดเชื้อในร่างกายและ มักฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ส่วนการให้แบบเฉพาะแห่งนั้นเพื่อรักษาโรคติดเชื้อที่ผิวหนังและในหู

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ^(1, 3, 4, 12)

การดูดซึม (Absorption) ^(1, 3, 4, 12)

ยากานามัยซินดูดซึมได้เพียงเล็กน้อยจากทางเดินอาหาร การแพร่ผ่านไปส่วน cerebrospinal fluid ไม่ดี ยาที่ให้กินส่วนใหญ่จะขับถ่ายออกมากับอุจจาระ จึงไม่ให้ยานี้โดยวิธีการรับประทาน ยาจะดูดซึมได้ดีเมื่อให้ โดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อและได้ผิวหนัง พบระดับยาสูงสุดในกระแสเลือดภายใน 1 ชั่วโมง Treppenauer รายงานว่าในลูกโค เมื่อฉีดยากานามัยซินเข้ากล้ามเนื้อด้วยขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ยาจะถึงระดับสูงสุดในกระแสเลือดภายใน 1 ชั่วโมงหลังฉีด และจะมีระดับยาเพียงพอให้ผล

ในการรักษาโรคอยู่นาน 8 ชั่วโมง แต่ถ้าฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะมีระดับยาเพียงพอให้ผลในการรักษาโรคอยู่นานถึง 12 ชั่วโมง ในโคสาวถ้าให้ยาในขนาด 3-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ยาก็จะมีระดับให้ผลในการรักษาโรคอยู่นาน 8 ชั่วโมง

ยากานามัยซินยังดูดซึมได้บ้างเมื่อให้ทางมดลูก Haaland และคณะรายงานการตรวจพบยาในน้ำนมเป็นเวลา 36-48 ชั่วโมง ภายหลังจากให้ยานี้ในขนาด 500 มิลลิกรัม เข้าทางมดลูกครั้งเดียว และเมื่อให้ยานี้เข้าทางมดลูกสามครั้งจะตรวจพบยาในน้ำนมได้นานถึง 60 ชั่วโมง

การกระจายยา (Distribution) ^(1, 3, 4, 12)

ยากานามัยซินจะแพร่กระจายไปทุกส่วนของร่างกาย ยาจับกับพลาสมา โปรตีนเพียงเล็กน้อยและแพร่กระจายไปในส่วน extracellular fluid พบระดับยาสูงมากที่ตับและไต พบระดับยาปานกลางใน pleural fluid, synovial fluid, peritoneal fluid และน้ำคาวปลา พบยาได้น้อยใน amniotic fluid, prostatic fluid และ spinal fluid

การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism) ^(1, 3, 4, 12)

ไม่มีการรายงานการเปลี่ยนแปลงของยา ยาจถูกขจัดออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงทางไต

การขจัดยา (Elimination) ^(1, 3, 4, 12)

ยากานามัยซินจะขับออกทางไตอย่างรวดเร็วในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนใหญ่จะผ่านกระบวนการ glomerular filtration และมีบางส่วนที่ผ่านขบวนการ tubular secretion จึงควรลดขนาดยาลงและใช้อย่างระมัดระวังกับสัตว์ป่วยที่ไตทำหน้าที่บกพร่อง ซึ่งอาจจะสะสมจนทำให้เกิดเป็นอันตรายต่อระบบการได้ยินได้ นอกจากนี้ยายังขับออกมากับน้ำนมด้วย จึงควรรีดนมทิ้ง 36 ชั่วโมงหลังจากฉีดยาครั้งสุดท้าย การขจัดยายังขึ้นอยู่กับการทำงานของไต (renal function) อายุ ไข้ และปริมาตรการกระจายยาในร่างกาย (volume of distribution)

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic properties) ^(1, 3, 4)

ยากานามัยซินจะออกฤทธิ์ต่อการสร้าง โปรตีนของเชื้อแบคทีเรียเช่นเดียวกับยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ตัวอื่นๆ ยาจออกฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ดี และยังออกฤทธิ์แบคทีเรียแกรมบวกบางชนิดได้

เชื้อแบคทีเรียที่ไวต่อยากานามัยซิน ได้แก่ *Escherichia coli*, *Enterobacter* บางชนิด *Proteus*, *Mycobacterium*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Staphylococcus* และ *Campylobacter*

ยากานามัยซินใช้ได้ผลดีในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่ไวต่อยานี้ เช่น

ในสุกร ใช้ได้ผลดีกับโรคลำไส้อักเสบ ปอดบวม ท้องเสีย บิดมูกเลือด (hemorrhagic dysentery) และ เยื่อหูช่องจมูกอักเสบ

ในสุนัข ใช้ได้ผลดีกับโรคเยื่อตาขาวอักเสบแบบเป็นหนอง (purulent conjunctivitis) โรคกระจกตาและเยื่อตาขาวอักเสบ (keratoconjunctivitis) และ โรคที่เกิดจากเชื้อ *Esherichia coli*, *Streptococcus fecalis*, *Staphylococcus aureus* และ *Proteus*

ในไก่ ใช้รักษาโรคบิดที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย

ในโค ใช้รักษาโรคเค้านมอักเสบ

เชื้อ *Esherichia coli* บางสายพันธุ์และ *Staphylococcus* จะคือต่อยานี้ได้อย่างรวดเร็วมาก และจะเกิดการคือต่อยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ ตัวอื่นๆ ด้วย เช่น neomycin, gentamycin และ streptomycin

กลไกการออกฤทธิ์^(1,2,3,4)

ยาแกนามัยซินเป็นยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ ซึ่งยาในกลุ่มนี้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียและทำให้เชื้อตายได้ โดยจะทำให้การสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อถูกยับยั้งและยังมีผลต่อเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งฤทธิ์ทั้งสองนี้ทำให้แบคทีเรียตายได้

เมื่อยาผ่านถึงผิวเซลล์แบคทีเรียจะเกิดปฏิกิริยาอย่างอ่อนกับผิวเซลล์เท่านั้น โดยปฏิกิริยาจะเป็นแบบ electrostatic เป็นสำคัญ คือยาอยู่ในรูปประจุบวกสามารถจับกับประจุลบของ lipopolysaccharide ได้ ยาบางตัวผ่านเข้าสู่เซลล์ทางโปรตีน porin เพื่อเข้าไปยังไซโทพลาซึม ยาจะจับกับตัวรับโปรตีนที่เฉพาะเจาะจงไรโบโซมหน่วยย่อย 30S โดยรวมกับ rRNA เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน เมื่อยารวมกันกับไรโบโซมส่วนนี้แล้ว ไรโบโซมหน่วยย่อย 50S ก็ไม่สามารถจะมารวมได้ นั่นคือไม่สามารถรวมตัวเป็นสารประกอบเชิงซ้อนขึ้นมาได้ การสังเคราะห์โปรตีนจะถูกยับยั้ง นอกจากนั้น สมดุลระหว่างไรโบโซมและโพลีโซมจะเสียไป มีการสะสมของไรโบโซมหน่วยย่อย 30S ที่ผิดปกติและมีพิษต่อเซลล์

อันตรายและฤทธิ์ไม่พึงประสงค์^(1, 2, 3, 4, 12)

ยาแกนามัยซินที่ฉีดให้อาจทำลายส่วน Cochlear และส่วน vestibular ของเส้นประสาทคู่ที่ 8 อย่างถาวร ทำให้สัตว์หูหนวกและสูญเสียการทรงตัว ยาแกนามัยซินยังเพิ่มฤทธิ์ neuromuscular blocking drug และยาสลบเหมือนกับยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ตัวอื่น ดังนั้นเมื่อใช้ยาแกนามัยซินในสัตว์ที่ได้รับยาเหล่านี้จึงต้องใช้อย่างระมัดระวัง และแก้ไขฤทธิ์ได้ด้วยการให้แคลเซียมแก่สัตว์เพราะแคลเซียมจะไปจับกับยาแกนามัยซินเกิดเป็น calcium-kanamycin complex ที่ไม่มีฤทธิ์

บทที่ 4

การใช้ยากานามัยซิน

การใช้ยากานามัยซินในประเทศสหรัฐอเมริกา ^(7, 8, 9, 10, 11)

การใช้ยากานามัยซินในประเทศสหรัฐอเมริกา มีรูปแบบยา 5 รูปแบบต่อไปนี้ คือ

1. ยาน้ำแขวนตะกอน
2. ยาเม็ด
3. ยาฉีด โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular) และ ใต้ผิวหนัง (subcutaneous)
4. ขี้ผึ้งป้ายตา
5. ครีม

การใช้ยากานามัยซินในประเทศสหรัฐอเมริกามีข้อจำกัดการใช้ยา ใช้โดยสัตวแพทย์หรือ
สั่งใช้โดยสัตวแพทย์เท่านั้น และชนิดสัตว์ที่ใช้ยากานามัยซินรักษาได้แก่ สุนัขและแมว

ตารางที่ 1 การใช้ยาที่มีกานามัยซินเป็นตัวยาสำคัญในตำรับยาของประเทศสหรัฐอเมริกา

รูปแบบ	ตัวยาสำคัญ	ความแรง	ชนิดสัตว์	ข้อบ่งใช้
ยาน้ำแขวน ตะกอน (Suspensions)	ยาผสม Kanamycin (as sulfate), Bismuth subcarbonate, Activated attapulgate (Aluminum magnesium silicate)	100 mg/5ml	สุนัข	รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย ในลำไส้ที่ไวต่อยากานามัย ซิน และบรรเทาอาการ ท้องเสีย
ยาเม็ด (Tablets)	Kanamycin (as sulfate)	100 mg/tab.	สุนัข	รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย ในลำไส้ที่ไวต่อยากานามัย ซิน และบรรเทาอาการ ท้องเสีย
ยาฉีด (Injection)	Kanamycin (as sulfate)	50 mg/ml 200 mg/ml	สุนัขและ แมว	รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย ที่ไวต่อยากานามัยซิน

ตารางที่ 1 การใช้ยาที่มีกานามัยซินเป็นตัวยาสำคัญในตำรับยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (ต่อ)

รูปแบบ	ตัวยาสำคัญ	ความแรง	ชนิดสัตว์	ข้อบ่งใช้
ขี้ผึ้งป้ายตา (Ophthalmic ointment)	Kanamycin (as sulfate)	3.5 mg/g	สุนัข	รักษาโรคตาที่ติดเชื้อแบคทีเรียที่ไวต่อยากานามัยซิน เช่น ตาแดง หนองตาอักเสบ ถุงน้ำตาอักเสบ กระจกตาอักเสบ แผลเปื่อยที่กระจกตา ป้องกันสภาวะการบาดเจ็บ กำจัดสิ่งแปลกปลอมและการผ่าตัดภายในลูกตา
ครีม (Topical cream)	ยาผสม Kanamycin (as sulfate), Calcium amphomycin, Hydrocortisone.	5 mg/g	สุนัข	ทาภายนอก รักษาการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไวต่อยาต้านแบคทีเรียทั้งสองชนิดหรือเพียงชนิดเดียว เช่น พูภายนอกอักเสบเฉียบพลัน ฝี ถุงเล็ก ๆ อักเสบ คันอย่างรุนแรง ติดเชื้อที่ต่อมน้ำเมือกบริเวณทวารหนัก ผิวหนังร้อนแดงที่เกิดจากเลือดคั่ง แผลเรื้อรังบาดแผลที่ผิวหนังชั้นนอก ฝีหนองที่ผิวหนังชั้นนอก

การใช้ยากานามัยซินในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป^(5,6)

ในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรปได้อนุญาตให้ใช้ยากานามัยซิน โดยทั่วไปจะอยู่ในรูปยากานามัยซินซัลเฟต รูปแบบยาที่ใช้ จะอยู่ในรูปของยาฉีด คือ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (Intramuscular) ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) และฉีดเต้านม (intramammary) และได้ระบุการใช้ในสัตว์สัตว์บริโภคทุกชนิด เช่น สุกร วัว ม้า แพะ แกะ ไก่ กระจ่าง ขกเว้นการใช้ยาในปลา

ขนาดการใช้ยาในสัตว์ประเภทต่างๆ คือ

1. วัว ม้า สุกร : 6 – 7.5 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวสัตว์ กิโลกรัม
2. ลูกวัว ลูกม้า : 7.5 – 12 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวสัตว์ กิโลกรัม
3. ลูกหมู แพะ แกะ : 11 – 15 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวสัตว์ กิโลกรัม
4. ไก่ ไก่จวง กระจ่าง : 15 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวสัตว์ กิโลกรัม

ในสหภาพยุโรป มีการศึกษาปริมาณยาต่ำสุดในอาหารที่วิเคราะห์ได้ในเนื้อเยื่อสัตว์บริโภค สำหรับยากานามัยซินเป็นยาในกลุ่ม Annex I คือ เป็นยาที่มีข้อมูลครบถ้วนทั้งข้อมูลพิษวิทยาและข้อมูลการตกค้างของยา รวมทั้งผลกระทบที่อาจมีต่อสุขภาพอนามัยของผู้บริโภคจึงเป็นยาที่สามารถกำหนดค่า MRL ได้อย่างสมบูรณ์

ค่า ADI หรือ “Acceptable Daily Intake” หมายถึง ปริมาณของสารใดสารหนึ่งที่มีปนเปื้อนอยู่ในอาหารหรือน้ำที่ใช้บริโภค เป็นปริมาณของสารที่ผู้บริโภคสามารถรับได้ทุกวันตลอดชั่วชีวิต โดยที่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายหรือก่อให้เกิดผลกระทบใดๆ ต่อสุขภาพอนามัยของผู้บริโภค ซึ่งเป็นค่าโดยประมาณค่อนน้ำหนักตัว (คิดจากน้ำหนักตัวมาตรฐาน = 60 กิโลกรัม)⁽³⁾ ทั้งนี้ได้กำหนดค่า ADI ของยากานามัยซิน เท่ากับ 8 µg/kg⁽⁶⁾

ยากานามัยซินเป็นควบ่งชี้สารที่ตกค้างอยู่ในเนื้อเยื่อสัตว์ทุกสปีชีส์ ยกเว้นในปลา กลุ่มประเทศสหภาพยุโรปได้ให้ข้อแนะนำในการใช้ โดยการกำหนดปริมาณสูงสุดของยาสัตว์ที่อนุญาตให้มีตกค้างได้ในสัตว์หลังจากที่มีการใช้ยา (Maximum Residual Level; MRL) แสดงในตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 2 Recommend MRL ของยากานามัยซิน ใน Annex I (Council regulation (EEC) No 2377/90)⁽⁶⁾

สารสำคัญ (Pharmacologically active substance)	สารบ่งชี้การตก ค้าง (Marker residual)	ประเภท สัตว์ (Animal species)	MRLs (µg/kg)	เนื้อเยื่อเป้า หมาย (Target tissues)	เงื่อนไขอื่นๆ (Other provisions)
ยากานามัยซิน	ยากานามัยซินเอ	สัตว์	100	กล้ามเนื้อ	ไม่ใช่สำหรับ สัตว์ที่ผลิตไข่ เพื่อบริโภค สำหรับมนุษย์
		บริโภคทุก ชนิด	100	ไขมัน	
			600	ตับ	
		ยกเว้นปลา	2,500	ไต	
			150	นม	

การใช้ยากานามัยจีนในประเทศไทย (ที่มา: ฐานข้อมูลระบบสำนักงานอัตโนมัติ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)

ในประเทศไทยมีทะเบียนตำรับยากานามัยจีนที่ใช้สำหรับสัตว์ทั้งหมดจำนวน 29 ตำรับ (ข้อมูลเมื่อ 29 พฤษภาคม 2552) ส่วนมากเป็นตำรับยาที่มีการอนุมัติการใช้มาเป็นเวลานาน เริ่มตั้งแต่ปี 2527 ยาได้รับการขึ้นทะเบียนจากกองควบคุมยา มีรูปแบบยาดังนี้คือ ยาฉีด (Sterile solution, sterile suspension, sterile powder) ยารับประทาน (aqueous solution) และยาพ่นจมูก (Nasal spray) รูปแบบและความแรงของยาแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 รูปแบบยา ความแรง วิธีการใช้ ประเภทสัตว์ และข้อบ่งใช้ของยากานามัยซิน

รูปแบบ	ความแรง	วิธีใช้	ประเภทสัตว์	ข้อบ่งใช้
ยาน้ำใสปราศจากเชื้อ (Sterile solution)	100 mg/ml	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ฉีดเข้าภายในมดลูก	สุกร โค	ใช้รักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบในหมู (Atrophic rhinitis) ปอดบวม โรคติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร เช่น ลำไส้อักเสบ บิดที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย ท้องร่วง และโรคติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ นอกจากนี้ยังใช้รักษาโรคค้ำนมอักเสบในวัว ไชกระดูกอักเสบ ข้ออักเสบที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย
	250 mg/ml	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	ไก่ เป็ด สุกร โค กระบือ ม้า แมว สุนัข ห่าน แพะ แกะ สัตว์ปีก	ยากานามัยซินเป็นยาปฏิชีวนะที่สามารถทำลายเชื้อโรคได้ทั้งชนิดแกรมบวกและแกรมลบ ใช้รักษาโรคต่างๆ ในสัตว์ - ใช้รักษาโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ เช่น กระเพาะปัสสาวะอักเสบทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง ไตอักเสบ - ใช้รักษาโรคทางเดินหายใจ เช่น ไชน์สอักเสบ โพรงจมูกอักเสบ ปอดอักเสบ ค่อมทอนซิลอักเสบ - รักษาโรคผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนอักเสบ การติดเชื้อของแผลหลังการผ่าตัด เป็นแผลหนองชนิดต่างๆ - รักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร - รักษาการอักเสบที่ไขกระดูก ข้อ เยื่อหุ้มกระดูกอักเสบ

ตารางที่ 3 รูปแบบยา ความแรง วิธีการใช้ ประเภตสัตว์ และข้อบ่งใช้ของยากานามัยซิน (ต่อ)

รูปแบบ	ความแรง	วิธีใช้	ประเภตสัตว์	ข้อบ่งใช้
ยาน้ำใสปราศจากเชื้อ (Sterile solution)	ยาผสม Each 10 g contains Kanamycin sulfate 0.075 g / Predisolone acetate 0.010 g	ฉีดเข้าใต้หนัง	โค	ใช้กับโรคเต้านมอักเสบชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังจากเชื้อ <i>Streptococcus, Staphylococcus, Coliform</i> ตลอดจนบาดแผล ทุกชนิด
	ยาผสม Each 1 ml contains Kanamycin sulfate eq. to Kanamycin 333.33 mg / Lidocain HCl 20 m g	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ	ไก่ สุกร โค กระบือ	ใช้รักษาหลอดลมอักเสบ วัณโรค คออักเสบ ผิวหนังอักเสบ เยื่อทางเดินอาหารอักเสบ ปากอักเสบ ค่อมน้ำเหลืองอักเสบ กระเพาะปัสสาวะอักเสบ แผล ฝีมีหนอง เต้านมอักเสบ มดลูก อักเสบ และท้องร่วงเนื่องจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไวต่อยานี้
ยาน้ำแขวนตะกอน ปราศจากเชื้อ (Sterile suspension)	ยาผสม Each 1 ml contains Kanamycin sulfate 45 mg / Procaine penicillin G 200,000 IU	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	สุกร โค กระบือ	ยากานามัยซินเป็นยาฉีดสำหรับรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่ ตอบสนองต่อยากานามัยซินและเพนนิซิลิน เช่น โรคระบบ ทางเดินหายใจ โรคเต้านมอักเสบ โรคแอกติโนมัยโทซิส และ โรคแลคโตสไปโรซิส โรคระบบอวัยวะสืบพันธุ์ เป็นต้น

ตารางที่ 3 รูปแบบยา ความแรง วิธีการใช้ ประเภทสัตว์ และข้อบ่งใช้ของยากานามัยซิน (ต่อ)

รูปแบบ	ความแรง	วิธีใช้	ประเภทสัตว์	ข้อบ่งใช้
ยาผงปราศจากเชื้อ (Sterile powder)	5 g/vial	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	ไก่ สุกร โค กระบือ แมว สุนัข	มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ทั้งแกรมบวกและแกรมลบที่ไวต่อยากานามัยซิน ได้แก่ <i>Staphylococcus</i> , <i>H. Influenza</i> , <i>E. Coli</i> , <i>A. Aerogenes</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Pneumoniae</i> , <i>Proteus</i> และ <i>M. Tuberculosis</i> ที่บริเวณหลอดลม ผิวหนัง เชื้อบุทางเดินอาหาร ปาก ค่อมน้ำเหลือง เต้านม มดลูก กระเพาะปัสสาวะ รักษาแผลและมีฝีหนอง ท้องร่วงและวัณโรค
ยาน้ำใส (Aqueous solution)	30 mg/ml	ละลายน้ำ รับประทาน	ไก่ สุกร	รักษาโรคท้องร่วงจากการติดเชื้อแบคทีเรีย
ยาพ่นจมูก (Nasal spray)	100 mg/ml	พ่นจมูก	สุกร	ยากานามัยซินมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆที่ไวต่อยากานามัยซิน รวมทั้ง <i>Pasteurella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> เชื้อจุลินทรีย์ที่ถ้าได้ใหญ่ <i>Salmonella</i> และ <i>Proteus</i>

ระยะหยุดยา (withdrawal time) หมายถึงการทิ้งช่วงระยะเวลาหลังจากที่มีการให้ยาครั้งสุดท้ายจนถึงเวลาที่สามารถส่งสัตว์เข้าโรงฆ่าสัตว์เพื่อใช้บริโภคเป็นอาหาร หรือจนถึงเวลาที่ผลิตภัณฑ์น้ำนมหรือไข่นั้นสามารถนำมาบริโภคเป็นอาหารได้อย่างปลอดภัย⁽³⁾

การใช้ยาสำหรับสัตว์ในประเทศไทยได้กำหนดให้แสดงระยะหยุดยาไว้ที่ฉลากและเอกสารกำกับยาให้ผู้ให้ยาหยุดการให้ยาแก่สัตว์ก่อนนำเนื้อสัตว์หรือผลิตภัณฑ์ไปบริโภค ยากานามัยซินมีระยะหยุดยาต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ระยะหยุดยาของยากานามัยซินในเนื้อและนม

ชนิดผลิตภัณฑ์สัตว์หรือชนิดสัตว์	ระยะเวลาหยุดยา	จำนวนตำรับ
เนื้อ	5 วัน	3
	10 วัน	7
	14 วัน	3
	30 วัน	1
	100 – 120 วัน	1
นม	36 ชั่วโมง	2
	2 วัน	2
	3 วัน	4
สุกร	10 วัน	1
	30 วัน	1
ลูกสุกร	35 วัน	35
โค	31 วัน	1
ไก่	14 วัน	14

จากการรวบรวมข้อมูลระยะหยุดยาของยากานามัยซินที่แสดงบนฉลากและเอกสารกำกับยามีระยะหยุดยาในเนื้อและน้ำนมแตกต่างกัน ไม่ระบุค่าระยะหยุดยาในไก่เพื่อผลิตไข่เพื่อการบริโภคสำหรับมนุษย์ โดยในเนื้อสัตว์มีค่าระยะหยุดยาดังแต่ 5 วัน จนถึง 120 วันก่อนนำเนื้อสัตว์มาบริโภค ในน้ำนมมีค่าระยะหยุดยาดังแต่ 36 ชั่วโมง จนถึง 3 วัน ซึ่งการกำหนดระยะหยุดยาที่แตกต่างกันในแต่ละตำรับของยากานามัยซินนั้นอาจเป็นปัญหาของผู้ใช้ยาที่ต้องกำหนดวันหยุดการให้ยาของแต่ละตำรับ ที่วางจำหน่าย หากผู้ใช้ยามีความเคยชินกับการใช้ผลิตภัณฑ์ยาชื่อการค้าหนึ่งแต่ต้องเปลี่ยนไปใช้ยาที่มีชื่อการค้าต่างกันและฉลากระบุระยะหยุดยาดังกัน ผู้ใช้ยามีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องอ่านฉลากและเอกสารกำกับยาโดยละเอียดก่อนการใช้ยาทุก ครั้ง ดังนั้นการกำหนดให้มีระยะหยุดยาที่เป็นมาตรฐานเดียวกันจึงเป็นสิ่งที่ควรพิจารณา

จากข้อมูลการใช้ยาแกมมาในในประเทศสหรัฐอเมริกาและกลุ่มประเทศสหภาพยุโรปแล้ว พบว่าในประเทศไทยและประเทศสหรัฐอเมริกามีรูปแบบยาที่ใช้สำหรับรับประทาน (oral dosage form) ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในการรักษาเดียวกันคือ ประเทศไทยเป็นรูปแบบยาน้ำใส ใช้รักษาโรคท้องร่วงจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ในประเทศสหรัฐอเมริกามีรูปแบบยาเป็นยาน้ำแขวนตะกอนผสมกับตัวยาลำคัญอื่นๆ ใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ที่ไวต่อยาแกมมา และบรรเทาอาการท้องเสีย ยาแกมมามีคุณสมบัติการดูดซึมที่ทางเดินอาหารต่ำ การใช้เพื่อรักษาโรคติดเชื้อที่มีอยู่ในทางเดินอาหารอาจมีความเหมาะสม โดยยาไม่ดูดซึมและออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียในทางเดินอาหารที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคได้ดี

ในประเทศไทยมีรูปแบบยาพ่นจมูกซึ่งใช้สำหรับพ่นจมูกสุกร ซึ่งรูปแบบยาดังกล่าวไม่มีการใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกาและกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป การใช้ยาพ่นจมูกในสัตว์อาจต้องทบทวนการศึกษาประสิทธิภาพในการใช้รักษาโรคของยาแกมมา

รูปแบบยาน้ำใสปราศเชื้อที่มีส่วนผสมของตัวยาลำคัญยาแกมมาและโปรเคนเพนนิซิลินจี (Procaine penicillin G) เป็นยาผสมที่อาจไม่เหมาะสม เนื่องจากยาแกมมาเป็นยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ ซึ่งจะ ไม่ออกฤทธิ์ในหลอดทดลองเมื่อผสมกับยาในกลุ่มเพนนิซิลินและเซฟาโลสปอรินส์ โดยจะไปทำปฏิกิริยากับโครงสร้างวงแหวนเบต้าแลคแตม (betalactam ring) ปริมาณของยาที่ไม่ออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับอุณหภูมิ ความเข้มข้น และระยะเวลาของการสัมผัส โดยทั่วไปเมื่อต้อง ใช้ยาในกลุ่มเพนนิซิลินหรือกลุ่มเซฟาโรสปอรินส์ร่วมกับยาอะมิโนไกลโคไซด์ ไม่ควรผสมยาเดี่ยว ในเข็มฉีดยาเดียวกันหรือฉีดเข้าหลอดเลือดบริเวณเดียวกัน การใช้ยาควรให้ยาแยกเข็มกันและไม่ฉีด ในบริเวณเดียวกัน⁽¹²⁾ ดังนั้นยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในรูปแบบผสมกันนี้ควรมีการทบทวนตำรับยา และศึกษาประสิทธิภาพของยาเพิ่มเติม

นอกจากนั้นแล้วในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรปมีข้อกำหนดห้ามใช้ยาแกมมาสำหรับ สัตว์ปีกที่ผลิตไข่เพื่อบริโภคสำหรับมนุษย์ และในประเทศสหรัฐอเมริกามีข้อกำหนดให้ใช้โดยสัตวแพทย์ หรือสั่งใช้โดยสัตวแพทย์เท่านั้น ยาแกมมาเป็นยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ที่ทำลายส่วน Cochlear และส่วน vestibular ของเส้นประสาทคู่ที่ 8 อย่างถาวร ทำให้สัตว์หูหนวกและสูญเสียการทรงตัว การ กำหนดระบุข้อห้ามใช้ในสัตว์ปีกที่ผลิตไข่เพื่อการบริโภคสำหรับมนุษย์ การกำหนดให้เป็นยาควบคุม พิเศษและใช้ยาโดยสัตวแพทย์หรือสั่งใช้โดยสัตวแพทย์เท่านั้น เป็นวิธีหนึ่งที่จะช่วยลดการตกค้างของยา ในผลิตภัณฑ์จากสัตว์ได้

บทที่ 5

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

ทะเบียนตำรับยากานามัยซินสำหรับสัตว์ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยนั้นเป็นทะเบียนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนกันมาเป็นระยะเวลาานาน ยากานามัยซินเป็นยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ ใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย แกรมบวกและแกรมลบ ที่ไวต่อยากานามัยซิน การใช้ยากานามัยซินไม่ถูกต้องตามหลักวิชาการ การใช้ยาอาจก่อให้เกิดปัญหาการดกค้างของยาในเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์ และส่งผลกระทบต่อสุขภาพต่อผู้บริโภคได้

การกำหนดระยะเวลาหยุดยาบนฉลากและเอกสารกำกับยาเป็นวิธีหนึ่งที่จะช่วยลดการดกค้างของยาในผลิตภัณฑ์เนื้อสัตว์ แต่ในในการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยได้ระบุระยะเวลาในการหยุดยาแตกต่างกันไป เกษตรกรและผู้ใช้ยาอาจสับสนในการกำหนดระยะเวลาหยุดยาได้

รูปแบบยาที่พบในประเทศไทยที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษา ได้แก่ รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนปราศจากเชื้อที่มีส่วนผสมของยากานามัยซินและยาในกลุ่มเพนนิซิลิน ซึ่งมีข้อมูลแสดงความไม่เข้ากันของยาในกลุ่มนี้ จึงเห็นควรให้ทบทวนพิจารณาในรูปแบบผสมดังกล่าว

การแสดงความกำหนดข้อห้ามใช้ในสัตว์ปีกที่ผลิตไข่เพื่อบริโภคสำหรับมนุษย์ การกำหนดให้เป็นยาควบคุมพิเศษที่สั่งใช้ยาโดยสัตวแพทย์เท่านั้น และระบุข้อความคำเตือนอันตรายที่เกิดขึ้นจากยา เช่น การสูญเสียการได้ยินและการทรงตัวของสัตว์ แนวทางเหล่านี้เป็นสิ่งที่ควรพิจารณาเพื่อปรับปรุงการขึ้นทะเบียน

ข้อเสนอแนะ

1. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาควรเร่งดำเนินการศึกษาทบทวนทะเบียนตำรับยาที่มียากานามัยซินเป็นส่วนผสมอยู่ ทั้งนี้เพื่อจัดทำฉลากมาตรฐาน เพื่อกำหนดระยะเวลาหยุดยาที่ปลอดภัยในการหยุดยาก่อนการนำสัตว์หรือผลิตภัณฑ์สัตว์มาบริโภค หรือกำหนดค่าปริมาณยาที่ตกค้างสูงสุดในอาหาร (MRL) เพื่อให้เกิดประโยชน์และความปลอดภัยต่อผู้บริโภคต่อไป

2. เจ้าของผู้เลี้ยงสัตว์ หรือเกษตรกร รวมทั้งทุกฝ่ายที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการผลิตยาและขายยาสัตว์ให้ความร่วมมือกัน โดยการใช้ยาคด้วยความระมัดระวัง ใช้ยาเมื่อจำเป็นต้องใช้เท่านั้น จะช่วยลดปัญหาการดื้อยา การดกค้างของยาและอันตรายที่เกิดจากการใช้ยาได้

3. ควรประชาสัมพันธ์และรณรงค์ให้ทุกฝ่ายทั้งภาครัฐและเอกชน เกษตรกรและประชาชนทั่วไปให้ตระหนักถึงความสำคัญและปัญหาการดกค้างของยาในเนื้อสัตว์และ/หรือผลิตภัณฑ์จากเนื้อสัตว์ และร่วมมือกันแก้ไขปัญหาและนำไปสู่การใช้ยาอย่างถูกต้อง ลดปัญหาการดื้อยาของเชื้อจุลินทรีย์ และผู้บริโภคมีความปลอดภัย

บรรณานุกรม

1. กมลชัย ตรงวานิช. 2545. “กลุ่ม Aminoglycoside และ กลุ่ม Aminocyclito” ใน การใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์. พิมพ์ครั้งที่ 4, สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์. กรุงเทพมหานคร. หน้า 97-100
2. บุษบัน ศิริธัญญาลักษณ์. 2544. “ยาปฏิชีวนะกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์และอะมิโนซัยคลิโทล” ใน เภมียา ยาปฏิชีวนะด้านแบคทีเรีย. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. เชียงใหม่. หน้า 185-201.
3. มาลินี ลีม โภคา. 2541. การใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ สัตว์บก สัตว์น้ำ. พิมพ์ครั้งที่ 5. โรงพิมพ์จรัสนิทวงศ์. กรุงเทพมหานคร. หน้า 81 – 101, 155-167.
4. Barragry T. B. 1994. “Aminoglycoside, Macrolies, and Lincosamides”. In Veterinary drug therapy. Philadelphia :Lea & Febiger. 241-262.
5. Committee for veterinary medicinal products. Kanamycin summary report (1): EMEA 1999. London. Available at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/051498en.pdf> . Accessed June 5, 2009.
6. Committee for veterinary medicinal products. Kanamycin summary report (2): EMEA 2003. London. Available at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/088603en.pdf> Accessed June 5, 2009.
7. FDA U.S. Food and Drug Administration. Available at <http://www.accessdata.fda.gov/SCRIPTS/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=520.1204&SearchTerm=kanamycin>. Accessed June 5, 2009.
8. FDA U.S. Food and Drug Administration. Available at <http://www.accessdata.fda.gov/SCRIPTS/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=522.1204> . Accessed June 5, 2009.
9. FDA U.S. Food and Drug Administration. Available at <http://www.accessdata.fda.gov/SCRIPTS/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=524.1200a&SearchTerm=kanamycin> . Accessed June 5, 2009.
10. FDA U.S. Food and Drug Administration. Available at <http://www.accessdata.fda.gov/SCRIPTS/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=524.1200b&SearchTerm=kanamycin> . Accessed June 5, 2009.

11. FDA U.S. Food and Drug Administration. Available at <http://www.accessdata.fda.gov/SCRIPTs/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=524.1204&SearchTerm=kanamycin> . Accessed June 5, 2009.
12. Parfitt K. 1999. Martindale :The complete drug reference. 37th ed. London: The pharmaceutical Press. 200-201.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ข้อมูลการใช้ยานามัยจีนในประเทศสหรัฐอเมริกา

Quick Links: [Skip to main page content](#) [Skip to Search](#) [Skip to Topics Menu](#) [Skip to Section Content Menu](#) [Skip to Common Links](#)

26

CFR - Code of Federal Regulations Title 21



510 | [Registration \(k\) & Listing](#) | [Adverse Events](#) | [Recalls](#) | [PMA](#) | [Classification](#) | [Standards](#)

CFR Title 21 | [Radiation-Emitting Products](#) | [X-Ray Assembler](#) | [Medsun Reports](#) | [CLIA](#)

[New Search](#)

[Help](#) | [More About 21CFR](#)

[Code of Federal Regulations]
[Title 21, Volume 6]
[Revised as of April 1, 2009]
[CITE: 21CFR520.1204]

TITLE 21--FOOD AND DRUGS
CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
SUBCHAPTER E--ANIMAL DRUGS, FEEDS, AND RELATED PRODUCTS

PART 520 -- ORAL DOSAGE FORM NEW ANIMAL DRUGS

Sec. 520.1204 Kanamycin, bismuth subcarbonate, activatedattapulgate.

(a) *Specifications* -- (1) Each 5 milliliters (mL) of suspension contains 100 milligrams (mg) **kanamycin** (as the sulfate), 250 mg bismuth subcarbonate, and 500 mg activated attapulgate (aluminum magnesium silicate).

(2) Each tablet contains 100 mg **kanamycin** (as the sulfate), 250 mg bismuth subcarbonate, and 500 mg activated attapulgate.

(b) *Sponsor*. See No. 000856 in 510.600(c) of this chapter.

(c) *Conditions of use in dogs* -- (1) *Amount* . 5 mL of suspension or 1 tablet per 20 pounds body weight every 8 hours. Maximum dose: 5 mL of suspension or 3 tablets every 8 hours. Dogs under 10 pounds: 2.5 mL of suspension or 1/2 tablet every 8 hours. A recommended initial loading dose should be twice the amount of a single dose.

(2) *Indications for use* . For the treatment of bacterial enteritis caused by organisms susceptible to **kanamycin** and the symptomatic relief of the associated diarrhea.

(3) *Limitations* . Federal law restricts this drug to use by or on the order of a licensed veterinarian.

[40 FR 13838, Mar. 27, 1975, as amended at 53 FR 27851, July 25, 1988; 56 FR 8710, Mar. 1, 1991; 64 FR 403, Jan. 5, 1999; 71 FR 43968, Aug. 3, 2006]

Quick Links: [Skip to main page content](#) [Skip to Search](#) [Skip to Topics Menu](#) [Skip to Section Content Menu](#) [Skip to Common Links](#)

27

CFR - Code of Federal Regulations Title 21



510 | Registration | Adverse | Recalls | PMA | Classification | Standards
(k) & Listing Events

CFR Title | Radiation-Emitting | X-Ray | Medsun | CLIA
21 | Products | Assembler | Reports

[New Search](#)

[Help](#) | [More About 21CFR](#)

[Code of Federal Regulations]
[Title 21, Volume 6]
[Revised as of April 1, 2009]
[CITE: 21CFR522.1204]

TITLE 21--FOOD AND DRUGS
CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
SUBCHAPTER E--ANIMAL DRUGS, FEEDS, AND RELATED PRODUCTS

PART 522 -- IMPLANTATION OR INJECTABLE DOSAGE FORM NEW ANIMAL DRUGS

Sec. 522.1204 Kanamycin sulfate injection.

(a) *Specifications*. Each milliliter of kanamycin sulfate injection veterinary contains either 50 or 200 milligrams of kanamycin.

(b) *Sponsor*. See No. 000856 in 510.600(c) of this chapter.

(c) *Conditions of use*. (1) It is used in the treatment of bacterial infections due to kanamycin sensitive organisms in dogs and cats.

(2) It is administered subcutaneously or intramuscularly at 5 milligrams per pound of body weight per day in equally divided doses at 12-hour intervals.

(3) Its label shall bear an appropriate expiration date.

(4) Restricted to use by or on the order of a licensed veterinarian.

[40 FR 13858, Mar. 27, 1975, as amended at 53 FR 27851, July 25, 1988; 64 FR 403, Jan. 5, 1999]

Quick Links: [Skip to main page content](#) [Skip to Search](#) [Skip to Topics Menu](#) [Skip to Section Content Menu](#) [Skip to Common Links](#)

28

CFR - Code of Federal Regulations Title 21



510 | Registration | Adverse | Recalls | PMA | Classification | Standards
(k) & Listing Events

CFR Title | Radiation-Emitting | X-Ray | Medsun | CLIA
21 | Products | Assembler | Reports

[New Search](#)

[Help](#) | [More About 21CFR](#)

[Code of Federal Regulations]
[Title 21, Volume 6]
[Revised as of April 1, 2009]
[CITE: 21CFR524.1200a]

TITLE 21--FOOD AND DRUGS
CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
SUBCHAPTER E--ANIMAL DRUGS, FEEDS, AND RELATED PRODUCTS

PART 524 -- OPHTHALMIC AND TOPICAL DOSAGE FORM NEW ANIMAL DRUGS

Sec. 524.1200a Kanamycin ophthalmic ointment.

(a) *Specifications.* The drug, which is in a suitable and harmless ointment base, contains 3.5 milligrams of **kanamycin** activity (as the sulfate) per gram of ointment.

(b) *Sponsor.* See No. 000856 in 510.600(c) of this chapter.

(c) *Conditions of use.* It is indicated for use in dogs in various eye infections due to **kanamycin** sensitive bacteria. It is used treating conditions such as conjunctivitis, blepharitis, dacryocystitis, keratitis, and corneal ulcerations and as a prophylactic in traumatic conditions, removal of foreign bodies, and intraocular surgery. Apply a thin film to the affected eye three or four times daily or more frequently if deemed advisable. Treatment should be continued for at least 48 hours after the eye appears normal. For use only by or on the order of a licensed veterinarian.

[40 FR 13858, Mar. 27, 1975, as amended at 53 FR 27851, July 25, 1988; 64 FR 404, Jan. 5, 1999]

Quick Links: [Skip to main page content](#) [Skip to Search](#) [Skip to Topics Menu](#) [Skip to Section Content Menu](#) [Skip to Common Links](#)

29

CFR - Code of Federal Regulations Title 21



510 | [Registration \(k\) & Listing](#) | [Adverse Events](#) | [Recalls](#) | [PMA](#) | [Classification](#) | [Standards](#)

CFR Title 21 | [Radiation-Emitting Products](#) | [X-Ray Assembler](#) | [Medsun Reports](#) | [CLIA](#)

New Search

[Help](#) | [More About 21CFR](#)

[Code of Federal Regulations]
[Title 21, Volume 6]
[Revised as of April 1, 2009]
[CITE: 21CFR524.1200b]

TITLE 21--FOOD AND DRUGS
CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
SUBCHAPTER E--ANIMAL DRUGS, FEEDS, AND RELATED PRODUCTS

PART 524 -- OPHTHALMIC AND TOPICAL DOSAGE FORM NEW ANIMAL DRUGS

Sec. 524.1200b Kanamycin ophthalmic aqueous solution.

(a) *Specifications*. The drug, which is in an aqueous solution including suitable and harmless preservatives and buffer substances, contains 10 milligrams of **kanamycin** activity (as the sulfate) per milliliter of solution.

(b) *Sponsor*. See No. 000856 in 510.600(c) of this chapter.

(c) *Conditions of use*. It is indicated for use in dogs in various eye infections due to **kanamycin** sensitive bacteria. It is used in treating conditions such as conjunctivities, blepharitis, dacryocystitis, keratitis, and corneal ulcerations and as a prophylactic in traumatic conditions, removal of foreign bodies, and intraocular surgery. Instill a few drops into the affected eye every 3 hours or more frequently if deemed advisable. Administer as frequently as possible for the first 48 hours, after which the frequency of applications may be decreased. Treatment should be continued for at least 48 hours after the eye appears normal. For use only by or on the order of a licensed veterinarian.

[40 FR 13858, Mar. 27, 1975, as amended at 53 FR 27851, July 25, 1988; 64 FR 404, Jan. 5, 1999]

Quick Links: [Skip to main page content](#) [Skip to Search](#) [Skip to Topics Menu](#) [Skip to Section Content Menu](#) [Skip to Common Links](#)

30

CFR - Code of Federal Regulations Title 21



510 | Registration | Adverse | Recalls | PMA | Classification | Standards
(k) & Listing Events

CFR Title | Radiation-Emitting | X-Ray | Medsun | CLIA
21 | Products | Assembler | Reports

[New Search](#)

[Help](#) | [More About 21CFR](#)

[Code of Federal Regulations]
[Title 21, Volume 6]
[Revised as of April 1, 2009]
[CITE: 21CFR524.1204]

TITLE 21--FOOD AND DRUGS
CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
SUBCHAPTER E--ANIMAL DRUGS, FEEDS, AND RELATED PRODUCTS

PART 524 -- OPHTHALMIC AND TOPICAL DOSAGE FORM NEW ANIMAL DRUGS

Sec. 524.1204 Kanamycin sulfate, calcium amphomycin, and hydrocortisone acetate.

(a) *Specifications.* (1) Calcium amphomycin is the calcium salt of amphomycin. It conforms to the following specifications:

(i) Its potency is not less than 863 micrograms of amphomycin per milligram;

(ii) Its moisture content is not more than 10 percent; and

(iii) Its pH in a 2-percent aqueous suspension is 6.0 to 7.5.

(2) The drug is in a water-miscible ointment or cream base and each gram of ointment or cream contains: 5.0 milligrams of **kanamycin** activity as the sulfate, 5.0 milligrams of amphomycin activity as the calcium salt, and 10.0 milligrams of hydrocortisone acetate.

(b) *Sponsor.* See No. 000856 in 510.600(c) of this chapter.

(c) *Conditions of use.* (1) It is indicated for use in dogs in the following conditions associated with bacterial infections caused by organisms susceptible to one or both antibiotics: Acute otitis externa, furunculosis, folliculitis, pruritus, anal gland infections, erythema, decubital ulcer, superficial wounds, and superficial abscesses.

(2) The ointment should be applied to the affected areas of the skin at least twice daily. In severe or widespread lesions it may be desirable to apply the ointment more than

twice daily. After some improvement is observed, treatment can usually be reduced to once daily. Before application, hair in the affected area should be closely clipped and the area should be thoroughly cleansed of crusts, scales, dirt, or other detritus. When treating infections of the anal gland, the drug should be introduced into the orifice of the gland and not through any fistulous tract. If no response is evident in 7 days, diagnosis and therapy should be reevaluated.

31

(3) For use only by or on the order of a licensed veterinarian.

[40 FR 13858, Mar. 27, 1975, as amended at 53 FR 12512, Apr. 15, 1988; 53 FR 27851, July 25, 1988; 64 FR 404, Jan. 5, 1999]

ภาคผนวก ข

ข้อมูลการใช้ยานามัชนีในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป



COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

KANAMYCIN

SUMMARY REPORT (1)

1. Kanamycin is an aminoglycoside antibiotic produced by the growth of *Streptomyces kanamyceticus*. Kanamycin comprised three components, kanamycin A, the major component usually designated as kanamycin, and kanamycins B and C, two minor congeners. It has a broad spectrum of activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria.

Kanamycin (generally as sulphate form) is intended for intramuscular, intramammary or subcutaneous administration in adult cattle and horses at a dose of 6 to 7.5 mg/kg bw, calves and foals at a dose of 7.5 to 12 mg/kg bw, piglets at a dose of 11 to 15 mg/kg bw, swine at the dose of 6 to 7.5 mg/kg bw, sheep and goats at a dose of 11 to 15 mg/kg bw, chicken and turkey at a dose of 15 mg/kg bw, rabbit at a dose of 15 mg/kg bw.

Kanamycin has a 30-year long history of human use. The recommended daily oral dose in adults is 8000 to 12000 mg (120 to 200 mg/kg bw); recommended parenteral (intramuscular) daily doses range from 5 mg/kg bw for infants to 15 mg/kg bw for adults.

2. Like other aminoglycosides, kanamycin exerts a bactericidal action through inhibition of bacterial protein synthesis and reduction of translation fidelity at ribosomal level. The drug is primarily directed against Gram-negative aerobic bacteria, whereas it shows a limited activity against most Gram-positives as well as anaerobes in general.

Cross-resistance occurs frequently between kanamycin, neomycin and paromomycin. Resistance can be either chromosomal or plasmid-mediated.

3. A number of studies exist on kanamycin pharmacokinetics, including old, pre-GLP tests in laboratory animals and clinical pharmacokinetics trials in humans. There is no evidence of any major difference in pharmacokinetics between laboratory species and humans, nor of any major difference between kanamycin and other aminoglycosides.

Like other aminoglycosides, kanamycin is a highly polar, cationic compound; therefore it has a very low oral bioavailability (approximately 1%) in all species, including humans. On the other hand, after parenteral administration the compound is rapidly and completely absorbed in all species. In human patients treated with kanamycin, the plasma concentration after intramuscular injection is adequately described by a one-compartment model, with an elimination half-life of 2 to 3 hours. Following absorption, kanamycin is primarily distributed into the extracellular fluid; in fact, the volume of distribution is equal to approximately 40% of body water. However, the half-life is longer in infants, in relation to birthweight and age, likely reflecting the ongoing maturation of the renal function. Moreover, in patients with severe renal dysfunction the plasma elimination half-life can be 20 to 40 times longer.

Plasma protein binding and erythrocyte binding are both below 10%.

Concentration in the bile approximates 30% of that in the plasma; only minor enterohepatic recirculation occurs.

4. In both laboratory species and humans a small portion of each kanamycin dose accumulates in body tissues and is tightly bound intracellularly. Such persistence occurs mainly in the selective target sites for aminoglycoside toxicity, i.e., the endolymph and perilymph of the inner ear and the renal cortex. Binding sites in the tissues become progressively saturated with the compound over the course of therapy. The portion of drug retained is then slowly released. Due to the accumulation of this small portion, complete recovery of a single parenteral dose in the urine may require up to 20 days in human patients with normal renal function.

Kanamycin is essentially unmetabolized in both laboratory species and humans. Following parenteral administration the parent compound is excreted unchanged in the urine. In patients with normal renal function between 80% and 90% of a single intramuscular dose is excreted within 24 hours.

Kanamycin is not inactivated in the gut. Following oral administration, unchanged kanamycin is excreted through the faeces.

5. The oral LD₅₀ in rats and mice were higher than 5000 mg/kg bw, whereas intravenous LD₅₀ ranged from 200 to 600 mg/kg bw.
6. The available repeated-dose toxicity studies on kanamycin are scientific publications investigating the mechanism and pathogenesis of the selective target organ toxicity. No oral repeated toxicity studies were provided.

Guinea pigs were dosed intramuscularly with 0, 100, 200 and 400 mg/kg bw/day of kanamycin for 4 weeks. Ototoxicity was assessed by means of pinna reflex response and histological examination of cochlea cells. Marked reduction of pinna reflex and slight loss of cochlea cells were observed at 200 and 400 mg/kg bw. No effect was seen at 100 mg/kg bw.

Male rabbits were dosed intramuscularly with 0, 50 and 100 mg/kg bw/day of kanamycin for 30 days. Histopathological investigations were performed on both kidneys and ears. Dose-related effects were observed at both dose levels both in kidneys and ears; at 50 mg/kg bw effects included slight outer hair cell loss and slight proximal tubular nephropathy.

Clear evidence of functional hearing loss was observed in female rats were given daily subcutaneous doses of 225 mg/kg bw for 6 weeks.

Male CD rats were dosed subcutaneously with 0, 50 and 150 mg/kg bw/day of kanamycin for 4 weeks. Investigations concerned primarily the kidney; auditory function was measured by startle response. At 50 mg/kg bw the only effects were small increases in the number of epithelial cells in the urine and pale renal cortices, without apparent histological changes. Tubular nephropathy with mild necrosis of tubular cells was seen at 150 mg/kg bw. No changes in auditory function were observed.

Due to the presence of minor ototoxic effects in rabbits and nephrotoxic effects in rats and rabbits even at the lower parenteral dose tested of 50 mg/kg bw, no NOEL could be retained from these studies.

7. No reproduction studies were carried out.

Kanamycin concentrations up to 1000 µg/ml. did not affect the motility of bull's spermatozoa upon exposure for 2 to 4 days.

No evidence for impaired fertility has been recorded for human patients treated with kanamycin.

8. Old, pre-GLP studies provide clear evidence that kanamycin, like other aminoglycosides, does not elicit gross abnormalities when administered parenterally to pregnant laboratory animals. Supportive evidence of a lack of teratogenicity is provided by a screening *in vitro* test with rat embryo midbrain and limb bud cell cultures, as well as by the lack of increase in birth defects observed in the clinical use of the drug.

Like other aminoglycosides, kanamycin may impair hearing and/or renal function of foetuses exposed *in utero*.

Loss of Corti's organ hair cells was observed in newborn guinea pigs exposed *in utero* during late pregnancy (gestation days 55 to 62) to dose levels as low as 200 mg/kg bw.

Significant damage of the cochlea epithelium was observed in newborn mice following exposure *in utero* to 400 mg/kg bw intraperitoneally during midgestation. In rats damage to cochlea epithelium occurred in pups treated with 400 mg/kg bw intraperitoneally during the second postnatal week.

No conclusion can be reached about a level without effect on auditory or renal development in laboratory animals.

9. Kanamycin has been tested for mutagenicity in a battery of assays. Three *Salmonella*/microsome assays have been performed in the presence and absence of metabolic activation with negative results being obtained in *Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1536, TA1537 and TA1538. However, kanamycin caused mutation of the non-standard strains TA104 and TA2638. Kanamycin was also tested for mitotic recombination in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* in the presence and absence of metabolic activation; in a mouse lymphoma assay and an *in vivo* micronucleus test in mouse bone marrow (intraperitoneal administration), and all of these other tests gave negative results for mutagenicity. The weight of evidence indicates that kanamycin is not an *in vivo* mutagen.
10. No carcinogenicity studies were provided. Due to the absence of structural alerts for carcinogenicity, the absence of *in vivo* genotoxicity, the long history of safe therapeutic use in humans, no carcinogenicity studies are required.
11. Kanamycin sulphate did not elicit skin sensitisation in guinea pigs or in human volunteers administered kanamycin in ointment and cream. No significant effects on haematological parameters or target organs potentially relevant to immune function were detected in repeated dose toxicity studies.
12. The effect of kanamycin on relevant microorganisms of the human gut flora was determined in an *in vitro* assay. Ten strains each of the following bacterial species were tested: *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Streptococcus spp.* Moreover, ten strains of *Escherichia coli* were tested under both aerobic and anaerobic conditions.

MIC₅₀-values higher than 32 µg/ml were observed for *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Proteus spp.* and *Streptococcus spp.* The MIC₅₀-values for *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* and *Escherichia coli* (anaerobic conditions) were between 8 and 15 µg/ml. The MIC₅₀ for the most sensitive anaerobic species, *Peptostreptococcus*, was 3.2 µg/ml.

13. In an *in vitro* study the MIC-values of kanamycin against lactic acid bacteria used in the transformation of milk was evaluated under micro-aerophilic conditions. Strains of the following bacterial species were assayed: *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus casei*, *Pediococcus pentasaceus* and *Streptococcus thermophilus*.

MIC-values higher than 32 µg/ml were observed for *Lactobacillus casei* and *Pediococcus pentasaceus*; *Lactobacillus bulgaricus* showed a MIC of 4 µg/ml; *Lactobacillus lactis* and *Streptococcus thermophilus* are the most sensitive bacteria with a MIC of 2 µg/ml. No effect on any tested strain was observed at the concentration of 1 µg/ml, which can be retained as a No-Effect Concentration on microorganisms relevant to dairy industries.

14. Ototoxicity and nephrotoxicity are the most important clinical side effects of aminoglycosides, including kanamycin, in humans; these effects are related to duration and dose of the treatment and most likely occur in old individuals, and in patients which are dehydrated or suffer from renal diseases.

Ototoxicity derives from damage of the eighth cranial nerve with progressive loss of vestibular or cochlear cells. The form of ototoxicity induced by kanamycin is characterized by hearing impairment and more rarely by vestibular signs. A rare form of progressive deafness may occur after discontinuing the aminoglycoside therapy.

Induction of ototoxicity by kanamycin is associated with prolonged peak serum concentrations equal to or higher than 30 µg/ml. The incidence of either ototoxicity or nephrotoxicity in aminoglycoside-treated patients may be as high as 25%.

Aminoglycosides have been shown to readily cross the human placenta. Treatment late in pregnancy may lead to the accumulation of the drug in foetal serum and amniotic fluid; concentrations in human foetal serum are 16 to 50% of maternal serum concentrations. While irreversible bilateral hearing loss has been reported only for newborns exposed in utero to streptomycin, there is sufficient ground to suspect a potential for fetotoxicity for all aminoglycosides. It was estimated that a breast-fed infant of a mother receiving kanamycin sulphate would ingest 0.95% of the usual therapeutic dose for an infant.

Clinical pharmacokinetics studies indicate that the daily dose and C_{max} may be the most relevant parameters as regards ototoxicity, whereas total dose, and AUC may be most relevant to nephrotoxicity.

Nevertheless, the abundant clinical literature indicates that a daily intramuscular dose of 10 mg/kg bw of kanamycin does not lead to any appreciable risk of ototoxicity or nephrotoxicity either in adults or in infants.

15. The studies on laboratory animals cannot allow the determination of a toxicological ADI due to the lack of reproduction studies, of a NOEL for induction of ototoxicity or nephrotoxicity either in adult or in newborn animals. However, it is recognised that for the aminoglycoside group of substances it is the microbiological activity which is the determining factor on which to base the ADI.

A microbiological ADI based on the MIC_{50} of 3.2 $\mu\text{g/ml}$ against the most sensitive anaerobic species, *Peptostreptococcus*, reflecting the strong predominance of anaerobes among the intestinal bacterial flora is proposed.

The microbiological ADI was calculated as indicated below:

$$\text{ADI} = \frac{\text{MIC}_{50} \text{ most sensitive organism} \times \text{CF2}}{\text{CF1}} \cdot (\mu\text{g/ml}) \times \text{daily faecal bolus (150 ml)}$$

$$\frac{\text{fraction of an oral dose available for microorganisms} \times \text{weight of human (60 kg)}}{(\mu\text{g/kg bw})}$$

Based on the above formula, the microbiological ADI can be calculated as follows:

$$\text{ADI} = \frac{3.2 \times 1}{1} \times 150 = 8 \mu\text{g/kg bw i.e. } 480 \mu\text{g/person}$$

$$\frac{1 \times 60}{1}$$

The following assumptions were made:

- $\text{CF1} = 1$ because the MIC_{50} for the most sensitive strain was used;
 - $\text{CF2} = 1$ since no data were provided on the influence of pH and inoculum size;
 - 150 g was the weight of the daily faecal bolus;
 - fraction of an oral dose available for microorganisms: 1 because the oral bioavailability of kanamycin in humans is approximately 1%;
 - MIC_{50} most sensitive organism: 3.2 $\mu\text{g/ml}$
16. Kinetic studies were conducted in cattle, swine, sheep, treated intramuscularly and chicken treated subcutaneously with one single dose of kanamycin sulphate. Bleeding was carried out prior to, half, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 and 14 hours after treatment. The antibiotic determination was carried out with a microbiological method using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 strains with a detection limit of 0.3 to 0.4 $\mu\text{g/ml}$ (equivalent to 300 to 400 $\mu\text{g/l}$).

In cattle after intramuscular administration, peak plasma concentrations occurred between 0.5 and 1 hour after injection and were dose related: 30 $\mu\text{g/ml}$ after administration of 10 mg/kg bw and 65 $\mu\text{g/ml}$ after administration of 50 mg/kg bw.

In chickens, as in cattle, maximum plasma concentrations of about 30 µg/ml were detected between 1 and 2 hours after subcutaneous administration of 15 mg/kg bw of kanamycin. Concentration decreased rapidly, down to 1 µg/ml after 12 hours.

In pigs maximum plasma concentrations of about 30 and 50 µg/ml occurred 1 hour after intramuscular administration of 10 and 20 mg/kg bw, respectively.

Studies in sheep confirmed the same trend: maximum plasma concentrations of about 30 and 50 µg/ml occurred 1 hour after administration of 10 and 20 mg/kg bw, respectively.

17. No metabolism studies were provided in the target species. In humans and in laboratory animals kanamycin is not metabolised and is eliminated as parent compound in the urine after parenteral administration or in the faeces after oral administration.
18. Some new residue depletion studies in the target species conducted with a commercial injectable product containing 200 mg of kanamycin sulphate (equivalent to 150 mg kanamycin) were provided. Residual concentrations were determined with a microbiological assay using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (limit of detection: 100 µg/kg or l).

In 10 calves, after intramuscular administration of 12 mg/kg bw kanamycin twice daily, 12 hours apart for 5 consecutive days, the microbiologically active residues in muscle were close the limit of detection of the analytical method (100 µg/kg) ten days after the last administration and below the limit of detection at the other sampling times. At the injection site the microbiologically active residue values were 650 ± 220 µg/kg at ten days and below the limit of detection 20 days after the last administration. Microbiologically active residual concentrations in liver were 3810, 1480, 200 and lower than 100 µg/kg at 10, 20, 30 and 40 days. The highest concentrations were detected in kidney: 16380, 5970, 710 and lower than 100 µg/kg at 10, 20, 30, 40 and 50 days, respectively. In fat concentrations were always below the limit of detection of the analytical method.

After intramuscular administration in 5 lactating cows of 7.5 mg/kg bw, twice daily for five consecutive days, mean residual concentrations were 1400, 840, 150 and below the limit of detection of the microbiological analytical method (100 µg/kg) at the first, second, third and after the fourth milking, respectively.

Kanamycin residue concentrations were determined in milk samples from sheep with different milk productivity (4 high yielding and 4 low yielding ewes), following the intramuscular administration of an injectable kamamycin-based solution given at the maximum recommended dose (15 mg/kg bw every 12 hour for 5 consecutive days). The milk samples were collected from the 8 animals at 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 and 120 hours after administration. Kanamycin residue concentrations in the sheep milk samples were determined by HPLC (limit of quantification: 43 µg/l). Milk concentrations were below the limit of quantification after the fourth milking.

In 10 piglets, after intramuscular administration of 15 mg/kg bw twice daily for 5 consecutive days, tissue residues as well as tissue depletion kinetics were very similar to those obtained in calves. In muscle and at the injection site microbiologically active residues were below the limit of detection at 20 days after the last administration. Microbiologically active residues were more persistent in liver with 4190, 820, 820 and lower than 100 µg/kg at 10, 20, 30 and 40 days, respectively, and kidney with 12210, 7420, 1020, 240 and lower than 100 µg/kg at 10, 20, 30, 40 and 50 days, respectively. In fat concentrations were always below the limit of detection.

In 25 chickens, after subcutaneous administration of 15 mg/kg bw twice daily for 5 consecutive days, microbiologically active residues concentrations were below the limit of detection in muscle, fat and injection site at any time. In liver, microbiologically active residue concentrations were low (170 µg/kg) 10 days after the last administration. In kidneys microbiologically active residues concentrations were 2980, 190 and lower than 100 µg/kg at 10, 20 and 30 days, respectively.

Twenty-five rabbits were administered kanamycin subcutaneously at 15 mg/kg bw twice daily, 12 hours apart, for 5 consecutive days. Microbiologically active residue concentrations in kidneys were 10160, 3470, 210 and lower than 100 µg/kg at 10, 20, 30, 40 and 50 days, respectively, and in liver 960, 470, 170 and lower than 100 µg/kg at 0, 20, 30 and 40 days, respectively. In muscle and fat microbiologically active residues were always below the limit of detection.

Although the residue depletion studies in edible tissues of cattle, pigs, chickens, rabbits and in cow's milk were carried out with a restricted number of animals the information provided was considered provisionally sufficient to reflect the depletion of kanamycin in these species; for sheep milk the data were considered satisfactory. No residue data were provided for turkeys, goats and horses.

19. An HPLC method with UV detection for the determination of kanamycin A and B in bovine edible tissues including milk and kanamycin A in sheep milk was proposed as routine analytical method. However, as the experimental design of the validation was not clearly presented and as all the parameters of validation were not determined according to the recommendations of Volume VI of The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, the method could not be considered as fully validated. In addition in absence of information concerning the proportion of kanamycin A and B in edible tissues, it was concluded that the analytical method proposed could not be accepted, at present, for monitoring purposes. The limits of quantification of each compound in this method are 50 µg/kg for fat, muscle and milk, 100 µg/kg for liver and 200 µg/kg kidney.

A microbiological method using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 with a limit of detection of 100 µg/kg is available; the method is not validated according to the requirements of Volume VI. Considering that kanamycin is not metabolised and the analytical method reveals the microbiologically active compounds the method can be provisionally accepted for monitoring purposes.

Conclusions and recommendation

Having considered that:

- a microbiological ADI of 8 µg/kg (i.e 480 µg/person) was established,
- kanamycin is the microbiological active residue,
- data on the residue distribution of kanamycin in cattle, sheep, pigs, chickens and rabbits is available,
- a microbiological analytical method is available; however a validated routine analytical method in accordance with the requirements of Volume VI is not available,
- no residues data were available for turkeys, goats and horses;

the Committee recommends the inclusion of kanamycin in Annex III to Council Regulation (EEC) No 2377/90 in accordance with the following table :

Pharmacologically active substance(s)	Marker residue	Animal species	MRLs	Target tissues	Other provisions
Kanamycin	Kanamycin	Bovine, ovine	100 µg/kg 100 µg/kg 600 µg/kg 2500 µg/kg 150 µg/kg	Muscle Fat Liver Kidney Milk	Provisional MRLs expire on 1.1.2002
		Porcine, chicken	100 µg/kg 100 µg/kg 600 µg/kg 2500 µg/kg	Muscle Skin + fat Liver Kidney	
		Rabbit	100 µg/kg 100 µg/kg 600 µg/kg 2500 µg/kg	Muscle Fat Liver Kidney	

Based on these MRLs values, the daily intake will represent about 96% of the ADI.

Before the Committee can consider the inclusion of kanamycin in Annex I to Council Regulation (EEC) No 2377/90, the points included in the list of questions should be addressed.

LIST OF QUESTIONS

1. The applicant should provide additional data in order to identify the marker residue and the ratio of marker residue to total residues in the major target species and in cow's milk.
2. The applicant should provide further residue depletion studies in edible tissues of cattle, sheep, pigs, chicken, rabbits and in cow's milk in accordance with the requirements of Volume VI of the Rules Governing Medicinal Products in the European Community, with particular attention to the following points:
 - an adequate number of animals should be sampled at each time point,
 - residue depletion values should be provided for skin plus fat in natural proportions in pigs and poultry.
3. In order to establish Maximum Residue Limits for turkeys, goats and horses additional residue depletion studies in accordance with Volume VI, taking also into account the agreed CVMP Note for Guidance on the Establishment of Maximum Residue Limits for Minor Animal Species (Doc. EMEA/CVMP/153a/97-FINAL), should be provided.
4. The applicant should provide a fully validated physico-chemical analytical method for monitoring of residues in all edible tissues of sheep, pigs, chicken, rabbits, turkeys, goats and horses in accordance with Volume VI of the "Rules Governing Medicinal Products in the European Community", taking also into account the agreed CVMP Note for Guidance on the Establishment of Maximum Residue Limits for Minor Animal Species (Doc. EMEA/CVMP/153a/97-FINAL). The method should be described in an internationally recognised format (e.g. ISO 78/2). Particular attention should be paid to the specificity of the method in comparison to other aminoglycosides.
5. The applicant should provide further validation data concerning the physico-chemical analytical method for cattle tissues including milk and sheep milk in accordance with Volume VI, taking also into account the agreed CVMP Note for Guidance on the Establishment of Maximum Residue Limits for Minor Animal Species (Doc. EMEA/CVMP/153a/97-FINAL). Particular attention should be paid to the specificity of the method in comparison to other aminoglycosides.



COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

KANAMYCIN

SUMMARY REPORT (2)

1. Kanamycin is an aminoglycoside antibiotic produced by the growth of *Streptomyces kanamyceticus*. Kanamycin comprised three components, kanamycin A, the major component usually designated as kanamycin, and kanamycins B and C, two minor congeners. It has a broad spectrum of activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria.

Kanamycin (generally as sulphate form) is intended for intramuscular, intramammary or subcutaneous administration in adult cattle, horses and swine at a dose of 6 to 7.5 mg/kg bw, in calves and foals at a dose of 7.5 to 12 mg/kg bw, in piglets, sheep and goats at a dose of 11 to 15 mg/kg bw and chicken, turkey and rabbits at a dose of 15 mg/kg bw.

Kanamycin has a 30-year long history of human use. The recommended daily oral dose in adults is 8 000 to 1 2000 mg/person (120 to 200 mg/kg bw) and the recommended parenteral (intramuscular) daily doses range from 5 mg/kg bw for infants to 15 mg/kg bw for adults.

Currently, kanamycin is included in Annex III of Council Regulation (EEC) No 2377/90 in accordance with the following table:

Pharmacologically active substance(s)	Marker residue	Animal species	MRLs	Target tissues	Other provisions
Kanamycin	Kanamycin	Bovine, ovine	100 µg/kg 100 µg/kg 600 µg/kg 2500 µg/kg 150 µg/kg	Muscle Fat Liver Kidney Milk	Provisional MRLs expire on 1.1.2004
		Porcine, chicken	100 µg/kg 100 µg/kg 600 µg/kg 2500 µg/kg	Muscle Skin + fat Liver Kidney	
		Rabbit	100 µg/kg 100 µg/kg 600 µg/kg 2500 µg/kg	Muscle Fat Liver Kidney	

In response to the list of questions, further to the establishment of provisional MRLs for kanamycin, additional data were provided for bovine, porcine and chicken only. No additional data were provided for sheep, goats, rabbits, turkeys and horses.

2. Like other aminoglycosides, kanamycin exerts a bactericidal action through inhibition of bacterial protein synthesis and reduction of translation fidelity at ribosomal level. The drug is primarily active against Gram-negative aerobic bacteria, whereas it shows a limited activity against most Gram-positives as well as anaerobes in general.

Cross-resistance occurs frequently between kanamycin, neomycin and paromomycin. Resistance can be either chromosomal or plasmid-mediated.

3. A number of studies exist on kanamycin pharmacokinetics, including old, pre-GLP tests in laboratory animals and clinical pharmacokinetics trials in humans. There is no evidence of any major difference in pharmacokinetics between laboratory species and humans, nor of any major difference between kanamycin and other aminoglycosides.

Like other aminoglycosides, kanamycin is a highly polar, cationic compound; therefore it has a very low oral bioavailability (approximately 1%) in all species, including humans. On the other hand, after parenteral administration the compound is rapidly and completely absorbed in all species. In human patients treated with kanamycin, the plasma concentration after intramuscular injection is adequately described by a one-compartment model, with an elimination half-life of 2 to 3 hours. Following absorption, kanamycin is primarily distributed into the extracellular fluid; in fact, the volume of distribution is equal to approximately 40% of body water. However, the half-life is longer in infants, in relation to birthweight and age, likely reflecting the ongoing maturation of the renal function. Moreover, in patients with severe renal dysfunction the plasma elimination half-life can be 20 to 40 times longer.

Plasma protein binding and erythrocyte binding are both below 10%.

Concentration in the bile approximates 30% of that in the plasma; only minor enterohepatic recirculation occurs.

4. In both laboratory species and humans a small portion of each kanamycin dose accumulates in body tissues and is tightly bound intracellularly. Such persistence occurs mainly in the selective target sites for aminoglycoside toxicity, i.e., the endolymph and perilymph of the inner ear and the renal cortex. Binding sites in the tissues become progressively saturated with the compound over the course of therapy. The portion of drug retained is then slowly released. Due to the accumulation of this small portion, complete recovery of a single parenteral dose in the urine may require up to 20 days in human patients with normal renal function.

Kanamycin is essentially unmetabolized in both laboratory species and humans. Following parenteral administration the parent compound is excreted unchanged in the urine. In patients with normal renal function between 80% and 90% of a single intramuscular dose is excreted within 24 hours.

Kanamycin is not inactivated in the gut. Following oral administration, unchanged kanamycin is excreted through the faeces.

5. The oral LD₅₀ in rats and mice were higher than 5 000 mg/kg bw, whereas intravenous LD₅₀ ranged from 200 to 600 mg/kg bw.
6. The available repeated-dose toxicity studies on kanamycin are scientific publications investigating the mechanism and pathogenesis of the selective target organ toxicity. No oral repeated toxicity studies were provided.

Guinea pigs were dosed intramuscularly with 0, 100, 200 and 400 mg kanamycin/kg bw/day for 4 weeks. Ototoxicity was assessed by means of pinna reflex response and histological examination of cochlea cells. Marked reduction of pinna reflex and slight loss of cochlea cells were observed at 200 and 400 mg/kg bw. No effect was seen at 100 mg/kg bw.

Male rabbits were dosed intramuscularly with 0, 50 and 100 mg kanamycin/kg bw/day for 30 days. Histopathological investigations were performed on both kidneys and ears. Dose-related effects were observed at both dose levels in kidneys and ears. At 50 mg/kg bw effects included slight outer hair cell loss and slight proximal tubular nephropathy.

Clear evidence of functional hearing loss was observed in female rats were given daily subcutaneous doses of 225 mg/kg bw for 6 weeks.

Male CD rats were dosed subcutaneously with 0, 50 and 150 mg kanamycin/kg bw/day for 4 weeks. Investigations concerned primarily the kidney; auditory function was measured by startle response. At 50 mg/kg bw the only effects were small increases in the number of epithelial cells in the urine and pale renal cortices, without apparent histological changes. Tubular nephropathy with mild necrosis of tubular cells was seen at 150 mg/kg bw. No changes in auditory function were observed.

Due to the presence of minor ototoxic effects in rabbits and nephrotoxic effects in rats and rabbits even at the lower parenteral dose tested of 50 mg/kg bw, no NOEL could be retained from these studies.

7. No reproduction studies were carried out.

Kanamycin concentrations up to 1000 µg/ml did not affect the motility of bull's spermatozoa upon exposure for 2 to 4 days.

No evidence for impaired fertility has been recorded for human patients treated with kanamycin.

8. Pre-GLP studies provide clear evidence that kanamycin, like other aminoglycosides, does not elicit gross abnormalities when administered parenterally to pregnant laboratory animals. Supportive evidence of a lack of teratogenicity is provided by a screening *in vitro* test with rat embryo midbrain and limb bud cell cultures, as well as by the lack of increase in birth defects observed in the clinical use of the drug.

Like other aminoglycosides, kanamycin may impair hearing and/or renal function of foetuses exposed *in utero*.

Loss of Corti's organ hair cells was observed in newborn guinea pigs exposed *in utero* during late pregnancy (gestation days 55 to 62) to dose levels as low as 200 mg/kg bw.

Significant damage of the cochlea epithelium was observed in newborn mice following exposure *in utero* to 400 mg/kg bw intraperitoneally during mid-gestation. In rats damage to cochlea epithelium occurred in pups treated with 400 mg/kg bw intraperitoneally during the second postnatal week.

No conclusion can be reached about a level without effect on auditory or renal development in laboratory animals.

9. Kanamycin has been tested for mutagenicity in a battery of assays. Three *Salmonella*/microsome assays have been performed in the presence and absence of metabolic activation with negative results being obtained in *Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1536, TA1537 and TA1538. However, kanamycin caused mutation of the non-standard strains TA104 and TA2638. Kanamycin was also tested for mitotic recombination in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* in the presence and absence of metabolic activation; in a mouse lymphoma assay and an *in vivo* micronucleus test in mouse bone marrow (intraperitoneal administration), and all of these other tests gave negative results for mutagenicity. The weight of evidence indicates that kanamycin is not an *in vivo* mutagen.
10. No carcinogenicity studies were provided. Due to the absence of structural alerts for carcinogenicity, the absence of *in vivo* genotoxicity, the long history of safe therapeutic use in humans, carcinogenicity studies were not required.
11. Kanamycin sulphate did not elicit skin sensitisation in guinea pigs or in human volunteers administered kanamycin in ointment and cream. No significant effects on haematological parameters or target organs potentially relevant to immune function were detected in repeated dose toxicity studies.
12. The effect of kanamycin on relevant microorganisms of the human gut flora was determined in an *in vitro* assay. Ten strains each of the following bacterial species were tested: *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Streptococcus spp.* Moreover, 10 strains of *Escherichia coli* were tested under both aerobic and anaerobic conditions.

MIC₅₀-values higher than 32 µg/ml were observed for *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Proteus spp.* and *Streptococcus spp.* The MIC₅₀-values for *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* and *Escherichia coli* (anaerobic conditions) were between 8 and 15 µg/ml. The MIC₅₀ for the most sensitive anaerobic species, *Peptostreptococcus*, was 3.2 µg/ml.

13. In an *in vitro* study the MIC-values of kanamycin against lactic acid bacteria used in the transformation of milk was evaluated under micro-aerophilic conditions. Strains of the following bacterial species were assayed: *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus casei*, *Pediococcus pentasaceus* and *Streptococcus thermophilus*.

MIC-values higher than 32 µg/ml were observed for *Lactobacillus casei* and *Pediococcus pentasaceus*; *Lactobacillus bulgaricus* showed a MIC of 4 µg/ml; *Lactobacillus lactis* and *Streptococcus thermophilus* are the most sensitive bacteria with a MIC of 2 µg/ml. No effect on any tested strain was observed at the concentration of 1 µg/ml, which can be retained as a No-Effect Concentration on microorganisms relevant to dairy industries.

14. Ototoxicity and nephrotoxicity are the most important clinical side effects of aminoglycosides, including kanamycin, in humans; these effects are related to duration and dose of the treatment and most likely occur in older individuals, and in patients who are dehydrated or suffer from renal diseases.

Ototoxicity derives from damage of the eighth cranial nerve with progressive loss of vestibular or cochlear cells. The form of ototoxicity induced by kanamycin is characterized by hearing impairment and more rarely by vestibular signs. A rare form of progressive deafness may occur after discontinuing the aminoglycoside therapy.

Induction of ototoxicity by kanamycin is associated with prolonged peak serum concentrations equal to or higher than 30 µg/ml. The incidence of either ototoxicity or nephrotoxicity in aminoglycoside-treated patients may be as high as 25%.

Aminoglycosides have been shown to readily cross the human placenta. Treatment late in pregnancy may lead to the accumulation of the drug in foetal serum and amniotic fluid; concentrations in human foetal serum are 16 to 50% of maternal serum concentrations. While irreversible bilateral hearing loss has been reported only for newborns exposed *in utero* to streptomycin, there are sufficient grounds to suspect a potential for foetotoxicity for all aminoglycosides. It was estimated that a breast-fed infant of a mother receiving kanamycin sulphate would ingest 0.95% of the usual therapeutic dose for an infant.

Clinical pharmacokinetics studies indicate that the daily dose and C_{max} may be the most relevant parameter as regards ototoxicity, whereas total dose, and AUC may be most relevant to nephrotoxicity.

Nevertheless, the abundant clinical literature indicates that a daily intramuscular dose of 10 mg/kg bw of kanamycin does not lead to any appreciable risk of ototoxicity or nephrotoxicity either in adults or in infants.

15. The studies on laboratory animals do not allow the determination of a toxicological ADI due to the lack of reproduction studies, of a NOEL for induction of ototoxicity or nephrotoxicity either in adult or in newborn animals. However, it is recognised that for the substances of the aminoglycoside group it is the microbiological activity, which is the determining factor on which to base the ADI.

A microbiological ADI based on the MIC₅₀ of 3.2 µg/ml against the most sensitive anaerobic species, *Peptostreptococcus*, reflecting the strong predominance of anaerobes among the intestinal bacterial flora is proposed.

For the assessment of the microbiological risk, use was made of the formula that was recommended by the CVMP:

$$\text{ADI} = \frac{\text{MIC}_{50} \text{ most sensitive organism} \times \text{CF2}}{\text{CF1}} \frac{(\mu\text{g/ml}) \times \text{daily faecal bolus (150 ml)}}{\text{fraction of an oral dose available for microorganisms} \times \text{weight of human (60 kg)}}$$

Based on the above formula, the microbiological ADI can be calculated as follows:

$$\text{ADI} = \frac{3.2 \times 1}{1} \times \frac{150}{1 \times 60} = 8 \text{ } \mu\text{g/kg bw i.e.} = 480 \text{ } \mu\text{g/person}$$

The following assumptions were made:

- MIC₅₀ most sensitive organism (*Peptostreptococcus*): 3.2 µg/ml
- CF1 = 1 because the MIC₅₀ for the most sensitive strain was used;
- CF2 = 1 since no data were provided on the influence of pH and inoculum size;
- 150 g was the weight of the daily faecal bolus;
- fraction of an oral dose available for microorganisms: 1 because the oral bioavailability of kanamycin in humans is approximately 1%;

16. Kinetic studies were conducted in cattle, swine, sheep, treated intramuscularly and chicken treated subcutaneously with one single dose of kanamycin sulphate. Bleeding was carried out prior to, half, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 and 14 hours after treatment. The antibiotic determination was carried out with a microbiological method using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 strains with a detection limit of 0.3 to 0.4 µg/ml (equivalent to 300 to 400 µg/l).

In cattle after intramuscular administration, peak plasma concentrations occurred between 0.5 and 1 hour after injection and were dose related: 30 µg/ml after administration of 10 mg/kg bw and 65 µg/ml after administration of 50 mg/kg bw.

In chickens, as in cattle, maximum plasma concentrations of about 30 µg/ml were detected between 1 and 2 hours after subcutaneous administration of 15 mg kanamycin/kg bw. Concentration decreased rapidly, down to 1 µg/ml after 12 hours.

In pigs maximum plasma concentrations of about 30 and 50 µg/ml occurred 1 hour after intramuscular administration of 10 and 20 mg/kg bw, respectively.

Studies in sheep confirmed the same trend: maximum plasma concentrations of about 30 and 50 µg/ml occurred 1 hour after administration of 10 and 20 mg/kg bw, respectively.

17. In humans and in laboratory animals kanamycin is not metabolised and is eliminated as parent compound in the urine after parenteral administration or in the faeces after oral administration.

Metabolism studies have been conducted in target species

Three healthy milking cows received a single intramuscular administration of 5 ml of an injectable aqueous solution containing kanamycin equivalent to 7.5 mg kanamycin/kg bw. Urine, faeces and milk were collected from each animal at approximately 12 hour intervals during the 72 hours following administration. At the end of the sampling period, liver, kidneys and samples of muscle tissue, injection site and fat were collected.

A total of 87.3 to 104.2% of the administered dose was recovered by chemical (HPLC method, limits of quantification: 100 µg/kg for liver; 200 µg/kg for kidney and 50 µg/kg for muscle, fat and milk) and microbiological analyses. The highest amount of kanamycin A was recovered from urine (78.7 to 95.1% of the dose). Elimination was rapid, up to 86.9% of the total dose administered was eliminated during the first 12 hours after injection. Elimination via faeces ranged from 8.1 to 8.6% of the administered dose, approximately 6.3 to 7.2% were eliminated during the first 12-hour interval after treatment.

Excretion in milk was negligible, only 0.03 to 0.05% of the kanamycin dose were recovered within 12 hours after treatment.

Distribution into tissues was low. At 72 hours after treatment, only 0.5 to 0.6% of the administered kanamycin was found as total tissue residues. The highest amount was detected in kidneys (0.3 to 0.4%), residues in liver, injection site and abdominal fat were negligible. No kanamycin residues were detected in muscle. Residue concentrations of kanamycin A were practically equal to the total amount of residues with antimicrobial activity in the tissues investigated.

Three healthy male pigs received a single intramuscular administration of 1 ml of an injectable aqueous solution containing kanamycin equivalent to 15 mg kanamycin/kg bw. At approximately 12 hour intervals during the 72 hours following treatment, urine and faeces were collected from each animal. At the end of the sampling period, liver, kidneys and samples of muscle, injection site and skin with adhering fat were collected.

Chemical analyses were performed by HPLC method (limits of quantification: 100 µg/kg for liver; 200 µg/kg for kidney and 50 µg/kg for muscle and fat+skin) on the excreta and tissue/organ samples to detect concentrations of kanamycin. A total of 74.9 to 91.3% of the administered dose was recovered. The highest amount of kanamycin was recovered from urine (72.6 to 90.2% of the dose). Elimination was rapid, up to 86.4% of the total dose administered was eliminated during the first 12 hours after injection. Elimination via faeces ranged from 0.7 to 2.2% of the administered dose, approximately 0.4 to 1.6% were eliminated during the first 12 hours interval after treatment. Distribution into tissues was low. At 72 hours after treatment, only 0.6 to 0.7% of the administered kanamycin was found as total tissue residues. The highest amount was detected in kidneys (0.4 to 0.6%), residues in liver and injection site were negligible. No kanamycin residues were detected in muscle and skin with adhering fat samples. Residue concentrations of kanamycin A were practically equal to the total amount of residues with antimicrobial activity in the tissues investigated.

Six healthy chickens (3 males and 3 females) received a single subcutaneous administration of 1 ml/10 kg bw of an injectable aqueous solution (equivalent to 15 mg kanamycin/kg bw). At approximately 12 hour intervals, during the 72 hours following dosing, urine/faeces were collected from each animal. At the end of the sampling period, liver, kidneys and samples of muscle, injection site and skin+fat were collected.

Chemical analyses were performed by HPLC method (limits of quantification: 100 µg/kg for liver; 200 µg/kg for kidney and 50 µg/kg for muscle and fat+skin), on the excreta and tissue/organ samples to detect concentrations of kanamycin.

A total of 67.4 to 83.9% of the administered dose was recovered during 72 hours after treatment. The highest amount of kanamycin was recovered from urine/faeces (66.4 to 82.9% of the dose). Elimination was rapid, up to 60.4% of the total dose administered was eliminated during the first 12 hours after injection. Distribution into tissues was low. At 72 hours after treatment, only 0.7 to 1.1% of the administered kanamycin was found as total tissue residues. The recovered amount was nearly evenly distributed to kidneys, liver, muscle and injection site. Negligible kanamycin residues were detected in skin+fat samples. Residue concentrations of kanamycin A were practically equal to the total amount of residues with antimicrobial activity in the tissues investigated.

The ratio of marker to total residues with antimicrobial activity was not established in all the target species. However, considering that the major part of kanamycin administered to farm animals is excreted in an unchanged form in the urine and faeces, only a very small proportion of potential tissue residues in farm animals is likely to be in the form of a metabolite. Therefore, the available data suggest that, like the other aminoglycosides, kanamycin is not significantly metabolised. Therefore, kanamycin A was retained as the marker residue. Considering the data available the ratio of marker residue to total residues with antimicrobial activity was assumed to be equal to 1.

18. Residue depletion studies in the target species conducted with a commercial injectable product containing 200 mg of kanamycin sulphate (equivalent to 150 mg kanamycin) were performed. Residual concentrations were determined with a microbiological assay using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (limit of detection: 100 µg/kg).

In 10 calves, after intramuscular administration of 12 mg/kg bw kanamycin twice daily, 12 hours apart for 5 consecutive days, the microbiologically active residues in muscle were close the limit of detection of the analytical method (100 µg/kg) 10 days after the last administration and below the limit of detection at the other sampling times. At the injection site the microbiologically active residue values were 650 ± 220 µg/kg at 10 days and below the limit of detection 20 days after the last administration. Microbiologically active residue concentrations in liver were 3810, 1480, 200 and less than 100 µg/kg at 10, 20, 30 and 40 days, respectively. The highest concentrations were detected in kidney: 16380, 5970, 710 and less than 100 µg/kg at 10, 20, 30, 40 and 50 days, respectively. In fat concentrations were always below the limit of detection of the analytical method.

After intramuscular administration in 5 lactating cows of 7.5 mg kanamycin/kg bw, twice daily for 5 consecutive days, mean residue concentrations were 1400, 840, 150 and below the limit of detection of the microbiological analytical method (100 µg/kg) at the first, second, third and after the fourth milking, respectively.

Kanamycin residue concentrations were determined in milk samples from sheep with different milk productivity (4 high yielding and 4 low yielding ewes), following the intramuscular administration of an injectable kanamycin-based solution given at the maximum recommended dose (15 mg/kg bw every 12 hour for 5 consecutive days). The milk samples were collected from the 8 animals at 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 and 120 hours after administration. Kanamycin residue concentrations in the sheep milk samples were determined by HPLC (limit of quantification: 43 µg/l). Milk concentrations were below the limit of quantification after the fourth milking.

In 10 piglets, after intramuscular administration of 15 mg/kg bw twice daily for 5 consecutive days, tissue residues as well as tissue depletion kinetics were very similar to those obtained in calves. In muscle and at the injection site microbiologically active residues were below the limit of detection at 20 days after the last administration. Microbiologically active residues were more persistent in liver with 4 190, 820, 820 and less than 100 µg/kg at 10, 20, 30 and 40 days, respectively, and kidney with 12 210, 7 420, 1 020, 240 and less than 100 µg/kg at 10, 20, 30, 40 and 50 days, respectively. In fat concentrations were always below the limit of detection.

In 25 chickens, after subcutaneous administration of 15 mg/kg bw twice daily for 5 consecutive days, microbiologically active residues concentrations were below the limit of detection in muscle, fat and injection site at any time. In liver, microbiologically active residue concentrations were low (170 µg/kg) 10 days after the last administration. In kidneys microbiologically active residues concentrations were 2980, 190 and less than 100 µg/kg at 10, 20 and 30 days, respectively.

Twenty-five rabbits were administered kanamycin subcutaneously at 15 mg/kg bw twice daily, 12 hours apart, for 5 consecutive days. Microbiologically active residue concentrations in kidneys were 10160, 3470, 210 and lower than 100 µg/kg at 10, 20, 30, 40 and 50 days, respectively, and in liver 960, 470, 170 and lower than 100 µg/kg at 0, 20, 30 and 40 days, respectively. In muscle and fat microbiologically active residues were always below the limit of detection. The depletion kinetics of kanamycin were studied in milk following two intramammary infusions at 12 hours interval of 12 cows with a commercial product containing cephalixin 200 mg and kanamycin sulphate 100 000 I.U. Milk samples were collected every 12 hours until 144 hours. The analyses of the milk samples were performed using an HPLC analytical method (limit of detection: 7 µg/kg, limit of quantification: 100 µg/kg). The milk kanamycin residue levels were 668 µg/kg at 36 hours, 329 µg/kg at 48 hours, 154 µg/kg at 60 hours and 99 µg/kg at 72 hours.

19. Residue depletion studies according to the requirements of Volume 8 of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union have been conducted in cattle, pigs and chickens.

Four groups of calves, each comprising 2 males and 2 females, received intramuscular administrations of a commercial injectable product containing 200 mg of kanamycin sulphate (equivalent to 150 mg kanamycin) for 5 consecutive days (total of 10 injections). Animals were killed after withdrawal periods of approximately 7, 28, 35 and 49 days.

Samples of kidneys, liver, muscle, fat and injection site were collected. The analyses of the tissue samples were performed using an HPLC analytical method (limit of quantification: liver 100 µg/kg, kidney 200 µg/kg, muscle 50 µg/kg, fat 50 µg/kg). In muscle kanamycin concentrations were 71 µg/kg, 53 µg/kg at 7 and 28 days after treatment. At 35 days residue concentrations above the limit of quantification were detected in 2 animals only (mean 57 µg/kg). At 49 days residue concentrations were below the limit of quantification in all animals. In kidney residue concentrations were 719 µg/kg, 4 706 µg/kg, 4 327 µg/kg, 3 417 µg/kg at 7, 28, 35 and 49 days after the last treatment, respectively; in fat 202 µg/kg and less than the limit of quantification at 7, 28, 35 and 49 days after the last treatment, respectively; in liver 2611 µg/kg, 1 671 µg/kg, 1 057 µg/kg, 1 013 µg/kg at 7, 28, 35 and 49 days after the last treatment; at the injection site 3 133 µg/kg, 2 237 µg/kg, 2 875 µg/kg and 1 631 µg/kg at 7, 28, 35 and 49 days after the last treatment, respectively.

The milk residue depletion profile of kanamycin was investigated in 20 lactating cows treated twice daily (at approximately 12 hours intervals) with an intramuscular administration of 5 ml/100 kg bw of an injectable aqueous solution containing a dose equivalent to 7.5 mg kanamycin/kg bw for 5 consecutive days (total of 10 injections per cow). From 36 hours after treatment all the values of kanamycin A concentrations were below the limit of quantification (50 µg/l) or below the limit of detection (17 µg/l).

Four groups of pigs, each comprising 2 males and 2 females, received intramuscular administrations of a commercial injectable product containing 200 mg of kanamycin sulphate (equivalent to 150 mg kanamycin) for 5 consecutive days (total of 10 injections). The animals were killed after withdrawal periods of approximately 7, 28, 35 and 49 days. Samples of kidneys, liver, muscle, muscle at the injection site and skin+fat were collected. The analyses of the tissue samples were performed using an HPLC method (limit of quantification: 50 µg/kg for skin+fat and muscle, 100 µg/kg for liver and 200 µg/kg for kidney).

Kanamycin concentrations were in muscle 366 µg/kg at 7, 28, 35 and 49 days after the last treatment, respectively. At 28 days residue concentrations above the limit of quantification were detected in 2 animals only (52 µg/kg). At 35 and 49 days residue concentrations were below the limit of quantification in all animals. In liver 4 378 µg/kg, 1 157 µg/kg, 917 µg/kg, 429 µg/kg at 7, 28, 35 and 49 days after the last treatment, respectively; in kidney 22 745 µg/kg, 1 508 µg/kg, 1 040 µg/kg, 1 613 µg/kg at 7, 28, 35 and 49 days after the last treatment, respectively; in skin+fat 163 µg/kg at 7 days after the last treatment and less than the limit of quantification at the other sampling times; at the injection site 8 679 µg/kg, 339 µg/kg, 3 811 µg/kg, 1 419 µg/kg at 7, 28, 35 and 49 days after the last treatment.

Four groups of chickens, each comprising 3 males and 3 females, received a single intramuscular administration of a commercial injectable product containing 200 mg of kanamycin sulphate (equivalent to 150 mg kanamycin), at a dose volume of 0.1 ml/kg (equivalent to 15 mg/kg of active ingredient). Animals were killed after withdrawal periods of 5, 15, 20 and 30 days.

Samples of kidneys, liver, muscle, muscle at the injection site and skin + fat were collected.

The analyses of the tissue samples were performed using an HPLC method (limit of quantification: 50 µg/kg for skin/fat and muscle, 100 µg/g for liver, 200 µg/g for kidney).

Kanamycin concentrations were 50 µg/kg in muscle at 5 days after the treatment and less than the limit of quantification at the other sampling times; in kidney 1600 µg/kg and 600 µg/kg at 5 and 15 days respectively. At day 20 residue concentrations above the limit of quantification were detected in one animal only (249 µg/kg). At day 30 residue concentrations were below the limit of quantification in all animals; in liver 1890 µg/kg, 490 µg/kg, 120 µg/kg and less than the limit of quantification at 5, 15, 20 and 30 days after the treatment, respectively; in skin+fat 70 µg/kg at 5 days after the treatment and less than the limit of quantification at the other sampling times; at the injection site 1150 µg/kg, 40 µg/kg, 261 µg/kg, 130 µg/kg at 5, 15, 20 and 30 days after the treatment, respectively.

20. The proposed routine analytical method for bovine including milk, porcine and chicken was based on HPLC with spectrofluorimetric detection. The method detects the A and B components of kanamycin. The method was validated according to the requirements of Volume 8 of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Residues of other aminoglycosides did not interfere in the assay. The limits of quantification for kanamycin A were 100 µg/kg for liver; 200 µg/kg for kidney and 50 µg/kg for muscle, fat for the edible tissues of bovine, chicken and porcine. The limit of quantification for bovine milk was 50 µg/kg. Applicability of this method should not be problematic and therefore from this aspect extrapolation to the tissues and milk of other species would be possible.
21. In application of the guideline "Risk Analysis Approach for Residues of Veterinary Medicinal Products in Food of Animal Origin (EMEA/CVMP/187/00-FINAL)" it was considered possible to extrapolate the proposed MRLs for bovine, porcine and chicken to further food producing species. As no information was available on residue data allowing to confirm the marker residue in fish tissues, fish species had to be exempted from the extrapolation.

Conclusions and recommendation

Having considered that:

- a microbiological ADI of 8 µg/kg (i.e. 480 µg/person) was established,
- kanamycin A was retained as the marker residue for all food producing species, but could not be confirmed for fish;
- the ratio of marker residue to total residues with antimicrobial activity was assumed to be equal to 1,
- a validated analytical method for monitoring residues for porcine, chicken and bovine including milk, is available and that the method is also considered to be applicable to all food producing species except fish;

the Committee recommends the inclusion of kanamycin in Annex I to Council Regulation (EEC) No 2377/90 in accordance with the following table :

Pharmacologically active substance(s)	Marker residue	Animal species	MRLs	Target tissues	Other provisions
Kanamycin	Kanamycin A	All food producing species except fish	100 µg/kg 100 µg/kg 600 µg/kg 2500 µg/kg 150 µg/kg	Muscle Fat* Liver Kidney Milk	Not for use in animals from which eggs are produced for human consumption

*For porcine and poultry species this MRL relates to "skin and fat in natural proportions"

Based on these MRLs values, the daily intake will represent about 93% of the ADI.

Veterinary Medicines - Maximum Residue Limits (MRL)

49

Background

The maximum residue limit, or MRL, is the maximum concentration of residue accepted by the European Union (EU) in a food product obtained from an animal that has received a veterinary medicine.

The EU requires by law that foodstuffs (such as meat, milk or eggs) obtained from animals treated with veterinary medicines must not contain any residue that might represent a hazard to the health of the consumer. Before a veterinary medicinal product intended for food-producing animals can be authorised in the EU, the safety of its pharmacologically active substances and their residues must first be evaluated and included in Annex I, II or III of Council Regulation (EEC) No 2377/90. The assessment for the safety of residues is carried out by the by the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP).

Once the substances have been assessed and following the adoption of a Commission Regulation for the classification of the substances the substances are listed in Annex I, II or III of Council Regulation (EEC) No 2377/90, as follows:

Annex I: Substances for which final MRLs have been established.

Annex II: Substances that do not need an MRL to protect the safety of the consumer.

Annex III: Substances with provisional MRLs. When not all aspects of the substance have been fully addressed at the time of the approval, provisional MRLs can be set for a defined period not exceeding five years, provided that there are no grounds for supposing that residues of the substance at the level proposed will present a hazard to the health of the consumer.

Annex IV: Substances that cannot have an MRL because residues of such substances are a risk to the safety of the consumer at whatever level. These substances must not be used in medicines destined for use in food-producing animals.

The EMEA publishes information on the MRL assessments by the CVMP as follows:

Any MRL opinion given by the CVMP is published in the first instance as a **Summary of Opinion** as part of the EMEA strategy to improve transparency in the regulatory process. It is without prejudice to the final Commission Regulation.

More detailed information is published later, following the publication of the Commission Regulation, as a **European Public MRL Assessment Report (EPMAR)**, formerly called **Summary Reports**.

Related Documents

Document Reference	Document Title
EMEA/37556/09	Recommended submission dates for new applications and for responses to the list of questions (Published 29 July 2009)
EMEA/CVMP/765/99	Status of MRL Procedures: MRL assessments in the context of Council regulation (EEC) No.2377/90 (Rev. 23) (Updated 23 July 2009)
EMEA/CVMP/519714/09	Substances considered as not falling within

the scope of the MRL Regulation

50

This document supersedes the *List of Substances considered as not falling within the scope of Council Regulation (EEC) No 2377/90 (EMEA/CVMP/046/00-Rev.16)*, and was adapted to take account of the new legal references relevant to the new MRL Regulation (EC) No 470/2009 (Published 29/09/09)

© 1995-2009 EMEA | [Contact Us](#) | [Privacy Policy](#) | Page last updated: 29 September, 2009