

## **Příloha I**

**Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat a žadatelů / držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech**

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druh zvířete</b>
Rakousko	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Rakousko	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekční roztok	Koně, hříbata, skot, telata, prasata, psi, kočky
Belgie	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgie	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Injekční roztok	Koně, skot, prasata, psi a kočky
Belgie	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irsko	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekční roztok	Koně (neurčení k produkci potravin)
Chorvatsko	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Chorvatsko	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injekční roztok	Skot, koně (neurčení k produkci potravin), prasata, psi a kočky
Chorvatsko	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Chorvatsko	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injekční roztok	Skot, prasata, koně, psi, kočky
Česká republika	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Itálie	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injekční roztok	Telata, hříbata a selata ve věku jednoho měsíce

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete
Dánsko	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irsko	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Injekční roztok	Koně
Estonsko	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Estonsko	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Injekční roztok	Skot, koně, prasata
Německo	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Německo	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekční roztok	Skot, prasata, koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu, kočky, psi
Německo	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Německo	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekční roztok	Skot, prasata, koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu, kočky, psi
Německo	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Německo	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekční roztok	Skot, prasata, koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu, kočky, psi
Německo	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Německo	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekční roztok	Skot, prasata, koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu, kočky, psi

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete
Německo	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Německo	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekční roztok	Skot, prasata, koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu, kočky, psi
Německo	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Německo	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekční roztok	Skot, prasata, koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu, kočky, psi
Island	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irsko	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Injekční roztok	Koně
Irsko	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irsko	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekční roztok	Koně označení jako neurčení k porážce pro lidskou spotřebu.
Lotyšsko	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Německo	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekční roztok	Kočky, skot, psi, koně
Lotyšsko	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulharsko	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekční roztok	Prasata, kočky, skot, psi, koně

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druh zvířete</b>
Lotyšsko	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgie	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekční roztok	Prasata, skot, psi, koně
Lotyšsko	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Německo	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Injekční roztok	Prasata, kočky, skot, psi, koně
Litva	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Německo	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekční roztok	Kočky, psi, skot, prasata, koně
Litva	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Německo	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Injekční roztok	Koně, hříbata, skot, telata, prasata, selata, odstávčata, psi a kočky
Litva	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Nizozemsko	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekční roztok	Skot, telata, prasata, selata, koně, kočky a psi.
Litva	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Španělsko	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkliams, galvijams, kiaulėms, šunims ir katėms	Gentamicin	40 mg/ml	Injekční roztok	Hovězí dobytek, koně, prasata, psi a kočky

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Španělsko	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Injekční roztok	Psi, kočky, prasata, selata, skot, telata, koně
Portugalsko	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil n° 88 7° Esq 1700-073 Lisboa Portugalsko	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Injekční roztok	Skot, koně, psi a kočky
Slovensko	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Itálie	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injekční roztok	Hříbata, telata, mláďata živící se mateřským mlékem – první měsíc života
Španělsko	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Španělsko	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekční roztok	Koně, skot, psi a kočky neurčení k produkci potravin
Španělsko	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Španělsko	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Injekční roztok	Koně, skot, psi a kočky neurčení k produkci potravin
Španělsko	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Španělsko	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekční roztok	Koně, skot, psi a kočky neurčení k produkci potravin

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete
Španělsko	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irsko	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekční roztok	Koně (koně neurčení k produkci potravin).
Španělsko	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Španělsko	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekční roztok	Koně, skot, psi a kočky neurčení k produkci potravin
Španělsko	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Španělsko	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekční roztok	Koně, skot, psi a kočky neurčení k produkci potravin
Španělsko	B.BRAUN VETCARE, S.A. C/ta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Španělsko	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Injekční roztok	Koně neurčení pro lidskou spotřebu, psi, kočky
Španělsko	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Španělsko	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Injekční roztok	Koně, skot, psi a kočky
Španělsko	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Španělsko	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekční roztok	Koně, skot, psi a kočky neurčení k produkci potravin

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete
Španělsko	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Španělsko	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injekční roztok	Koně, skot, psi a kočky neurčení k produkci potravin
Španělsko	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Španělsko	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekční roztok	Koně, skot, psi a kočky neurčení k produkci potravin
Španělsko	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Španělsko	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekční roztok	Koně, skot, prasata, psi a kočky neurčení k produkci potravin
Španělsko	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Španělsko	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekční roztok	Koně, skot a prasata neurčení k produkci potravin
Španělsko	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Španělsko	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekční roztok	Hovězí dobytek (telata do váhy 250 kg), prasata (sající selata), koně neurčení pro lidskou spotřebu, psi a kočky
Španělsko	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Španělsko	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekční roztok	Koně, skot, psi a kočky neurčení k produkci potravin



<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druh zvířete</b>
Švédsko	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irsko	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Injekční roztok	Koně
Spojené království	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irsko	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Injekční roztok	Koně (neurčení k produkci potravin)

## **Příloha II**

**Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav v souhrnech údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích**

# **Celkový přehled vědeckého hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahujících gentamicin určených k podání koním ve formě injekčního roztoku (viz příloha I)**

## **1. Úvod**

Gentamicin je aminoglykosidové antibiotikum indikované k léčbě řady bakteriálních infekcí. Obvykle se používá ve formě soli síranu. Ve veterinární medicíně se gentamicin používá zejména jako injekční roztok pro prasata, skot a koně a jako perorální roztok pro drůbež. Používá se také v humánní medicíně, obvykle ve formě injekčního roztoku pro intramuskulární podání. V současnosti je zařazen do seznamu základních léčivých přípravků pro humánní použití Světové zdravotnické organizace (WHO).

Žádost pro přípravek Genta Equine 10% injekční roztok pro koně, obsahující jako léčivou látku gentamicin, byla předložena Dánsku jako příslušnému členskému státu postupem vzájemného uznávání na právním základu dle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, tj. jako generická žádost. Referenčním přípravkem je přípravek Gentaject 10% injekční roztok pro koně, který je registrován v Irsku od roku 1988 (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Protože referenční přípravek je registrován pouze v Irsku, nebyl během tohoto postupu vzájemného uznávání použit koncept evropského referenčního přípravku. Dánsko během tohoto postupu vzájemného uznávání konstatovalo, že indikace a režimy dávkování se mezi původním přípravkem a generickými přípravky liší.

Kvůli relativně nízké schválené dávce a cílovým patogenům indikovaným u přípravku Gentaject 10% injekční roztok se Dánsko obávalo, zda jsou navrhované indikace a režim dávkování u tohoto přípravku podloženy dostatečným množstvím údajů, vzhledem k důkazům z nedávných vědeckých publikací. Bylo zpochybněno, zda je přípravek v těchto indikacích účinný a zda nemohou nízké schválené dávky dále zvyšovat výskyt rezistence vůči gentamicinu u koňských bakterií. Vyšší schválené dávky (např. přípravek Genta Equine 10% injekční roztok) mohou navíc představovat ohrožení bezpečnosti pro cílový živočišný druh v důsledku známé nefrotoxicity gentamicinu. Použití těchto přípravků tedy může představovat pro zdraví zvířat závažné riziko s ohledem na nedostatečnou účinnost i bezpečnost pro cílový živočišný druh. Rozvoj antimikrobiální rezistence vůči gentamicinu může navíc představovat závažné riziko jak pro zdraví lidí, tak pro zdraví zvířat.

Bylo zřejmé, že indikace nejsou u těchto dvou přípravků jedinečné a že v EU byly registrovány různé dávky dalších injekčních veterinárních léčivých přípravků obsahujících gentamicin, přičemž obavy i další úvahy se vztahují stejnou měrou i na tyto přípravky.

Dánsko proto dne 14. února 2014 předložilo Evropské agentuře pro léčivé přípravky („agentuře“) vyznění o procesu přezkoumání podle článku 35 směrnice 2001/82/ES pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující gentamicin ve formě injekčního roztoku určené k podání u koní. Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) byl požádán, aby sjednotil indikaci/e a režimy dávkování dotčených přípravků při zvážení dostupných údajů a zejména s ohledem na bezpečnost pro cílový živočišný druh.

Postupy přezkoumání založené na článku 35 směrnice 2001/82/ES vyžadují jasně formulovanou otázku postoupenou výboru. Výbor CVMP konstatuje, že podle článku 36 směrnice je povinností výboru zvážit danou záležitost a vydat odůvodněné stanovisko v rámci přiměřeného časového limitu. Rozsah postupu přezkoumání je omezen na hodnocení jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárních léčivých přípravků. Proto byly ve vyznění o procesu přezkoumání zohledňovány pouze vědecké otázky položené výboru CVMP, které jsou uvedeny níže.

Výbor CVMP konstatuje, že pro gentamicin u koní neexistuje maximální limit reziduí. Předpokládá se, že rozhodnutí o registraci přípravků dotčených tímto postupem přezkoumání byla udělena příslušnými národními orgány na základě čl. 6 odst. 3 směrnice 2001/82/ES. Interpretace legislativy EU a zvážení

dodržení legislativních opatření dle čl. 6 odst. 3 směrnice nejsou předmětem práce výboru, a tyto otázky proto nemohly být v tomto hodnocení postupu přezkoumání řešeny.

## 2. Diskuse o dostupných údajích

Injekční veterinární léčivé přípravky obsahující gentamicin pro použití u koní jsou v současnosti v EU registrovány k léčbě řady indikací včetně indikací širokých, například infekcí dýchacích cest, gastrointestinálního či urogenitálního traktu, způsobených různými cílovými patogeny. Je tomu tak primárně v důsledku rychlého baktericidního účinku proti gramnegativním bakteriím, u kterých jsou dostupné pouze omezené léčebné možnosti, chemické stability a synergie s betalaktamovými antibiotiky. Schválené režimy dávkování se výrazně liší a pohybují se v rozsahu 2–10 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalech 8–24 hodin po dobu 3–5 dní.

Většina injekčních přípravků pro koně obsahujících gentamicin byla poprvé schválena v 80. a 90. letech 20. století a (v porovnání se současnými požadavky) je na podložení indikací nebo režimů dávkování u koní dostupné pouze velmi omezené množství údajů.

### **Indikace**

Protože na podložení všech současných indikací u koní je dostupné pouze velmi omezené množství údajů, zaměřil se výbor CVMP ve svém přezkoumání zejména na hodnocení údajů ze současné vědecké literatury a údajů týkajících se minimální inhibiční koncentrace (MIC).

Výbor dospěl k závěru, že většina současných širokých indikací není těmito údaji podložena. Kvůli chybějícím údajům a omezeným vědeckým důkazům je možné podložit pouze úzkou indikaci, tj. „k léčbě infekcí dolních cest dýchacích u koní způsobených aerobními gramnegativními bakteriemi citlivými na gentamicin“. Tato indikace je ve shodě s charakterem distribuce gentamicinu, který se distribuuje primárně v extracelulární tekutině.

Výbor usoudil, že pro jakoukoli další indikaci u koní pro injekční přípravky obsahující gentamicin musí žadatelé / držitelé rozhodnutí o registraci předložit vhodné údaje podle současných požadavků.

### **Režim dávkování**

Na podporu schváleného režimu dávkování pro přípravek zahrnutý do tohoto přezkoumání byla předložena pouze jedna studie, chráněná vlastnickým právem. Výbor CVMP usoudil, že tato studie má pro hodnocení pouze omezenou hodnotu. Zdá se, že veškeré další režimy dávkování jsou schváleny na základě odborných zpráv, vědeckých publikací a farmakokinetických/farmakodynamických charakteristik. Je navíc známo, že gentamicin je jedním z nejvíce nefrotoxických aminoglykosidů s velmi úzkým bezpečným rozmezím, což je zvláště znepokojující u mladých zvířat, tj. hříbat. Nebyly nicméně provedeny žádné studie bezpečnosti pro cílový živočišný druh s využitím odůvodněného vědeckého plánu, jak je doporučeno v pokynu VICH 43<sup>1</sup> ohledně bezpečnosti pro cílový živočišný druh, které by zahrnovaly registrované režimy dávkování a cesty podání u dospělých koní a hříbat, zejména s ohledem na gentamicinem navozenou nefrotoxicitu. S pracovní skupinou pro antimikrobiální léčivé přípravky (AWP) a pracovní skupinou pro účinnost (EWP) výboru CVMP bylo konzultováno několik aspektů bezpečného režimu dávkování gentamicinu u koní.

Na základě dostupných údajů výbor CVMP usoudil, že jedna denní dávka 6,6 mg gentamicinu / kg tělesné hmotnosti, podávaná intravenózně, představuje účinnou dávku vzhledem k požadovaným farmakokinetickým/farmakodynamickým charakteristikám pro antibiotikum závislé na koncentraci, tj.

<sup>1</sup> VICH GL 43: Guideline on target animal safety for veterinary pharmaceutical products  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004361.pdf)

k poměru optimální maximální sérové koncentrace ( $C_{max}$ ) vůči hodnotě MIC v rozmezí 8–10 za předpokladu bakteriální hodnoty  $MIC \leq 2 \mu\text{g/ml}$ . Výbor CVMP usoudil, že tato dávka je podložena klinickými zkušenostmi, vzhledem k tomu, že podání jednou denně snižuje riziko nefrotoxicity u dospělých koní (oproti podání vícekrát denně) a také riziko teoreticky možného vzniku adaptivní rezistence.

Výbor proto dospěl k závěru, že jedna dávka 6,6 mg gentamicinu na kg tělesné hmotnosti podávaná intravenózně jednou denně po dobu 3–5 po sobě jdoucích dní představuje účinnou dávku pro dospělé koně, za předpokladu použití podle souhrnu údajů o přípravku.

Hříbata, zvláště novorozená, byla nicméně považována za významně odlišná od dospělých koní, pokud se jedná o účinný režim dávkování i bezpečnost pro cílový druh zvířat. Farmakokinetika gentamicinu se během prvních 2 týdnů života hříběte významně mění – dosažení plazmatických koncentrací gentamicinu je u novorozených hříbat obtížnější a gentamicin se v jejich těle, zejména v ledvinách, zadržuje déle než u dospělých zvířat, což zvyšuje pravděpodobnost gentamicinem navozené nefrotoxicity. Bezpečnost pro cílový druh zvířat u injekčních přípravků obsahujících gentamicin určených pro koně není při použití u hříbat považována za prokázanou. Použití přípravku u hříbat se proto nedoporučuje.

### 3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Injekční veterinární léčivé přípravky obsahující gentamicin pro použití u koní jsou v současnosti v EU registrovány k léčbě řady indikací včetně indikací širokých, například infekcí dýchacích cest, gastrointestinálního či urogenitálního traktu, způsobených různými cílovými patogeny. Schválené režimy dávkování se výrazně liší a pohybují se v rozsahu 2–10 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalech 8–24 hodin po dobu 3–5 dní.

Na podporu spektra indikací a režimů dávkování je dostupné pouze velmi malé množství údajů a výbor CVMP byl požádán, aby dostupné údaje přezkoumal a doporučil vědecky odůvodněné indikace a bezpečný a účinný režim dávkování u koní.

#### Vyhodnocení přínosů

Gentamicin se používá u koní jako léčba první nebo druhé volby v řadě klinických situací. Je tomu tak primárně v důsledku rychlého baktericidního účinku proti gramnegativním bakteriím, chemické stability a synergie s betalaktamovými antibiotiky.

U koní navíc existuje pouze omezené množství dostupných možností léčby gramnegativních infekcí a klinické zkušenosti ukazují, že gentamicin je u dospělých koní účinný v jedné denní dávce 6,6 mg/kg tělesné hmotnosti (intravenózně) po dobu 3–5 dnů.

Na podložení v současnosti schválených indikací neexistuje dostatečné množství dostupných údajů. Výbor CVMP usoudil, že kvůli chybějícím údajům a omezeným vědeckým důkazům je možné podložit pouze úzkou indikaci, tj. „k léčbě infekcí dolních cest dýchacích u koní způsobených aerobními gramnegativními bakteriemi citlivými na gentamicin“.

#### Vyhodnocení rizik

Hlavním rizikem gentamicinu pro cílový živočišný druh, které se může objevit při terapeutických dávkách, je nefrotoxicita. Studie bezpečného rozmezí u v současnosti schválených režimů dávkování nebyly předloženy držiteli rozhodnutí o registraci ani nebyly nalezeny ve vědecké literatuře. Výbor CVMP doporučil režim dávkování u dospělých koní 6,6 mg/kg jednou denně po dobu 3–5 dní, doprovázený důrazným upozorněním v literatuře týkající se přípravku ohledně chybějících údajů o bezpečnosti pro cílový živočišný druh. Nefrotoxicita je rizikem zvláště u hříbat. Výbor CVMP proto

usuzuje, že pro hříbata by neměl být specifikován žádný režim dávkování a že v současnosti schválené režimy dávkování pro hříbata by měly být z informací o přípravku odstraněny vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti pro cílový živočišný druh, zejména ohledně nefrotoxicity.

Nadměrné užívání přípravků obsahujících gentamicin by mohlo vést ke zvýšenému riziku teoreticky možného vzniku adaptivní rezistence.

### **Opatření k řízení nebo zmírňování rizik**

Použití přípravků je omezeno na indikaci, u které je gentamicin považován za účinný na základě dostupných údajů a informací.

Je navržen sjednocený režim dávkování pro použití u dospělých koní, který vyhovuje navrhovaným farmakokinetickým/farmakodynamickým charakteristikám antibiotika závislého na koncentraci a odráží dostupné údaje u koní.

Do informací o přípravku byly vloženy věty s upozorněním a doporučením pro bezpečné užívání, které zohledňují chybějící údaje o bezpečnosti pro cílový živočišný druh u koní a hříbat.

### **Hodnocení poměru přínosů a rizik**

Výbor CVMP považoval poměr přínosů a rizik injekčních veterinárních léčivých přípravků obsahujících gentamicin u koní za pozitivní v této indikaci:

„K léčbě infekcí dolních dýchacích cest u koní způsobených gramnegativními bakteriemi citlivými na gentamicin.“

Výbor CVMP považoval poměr přínosů a rizik injekčních veterinárních léčivých přípravků obsahujících gentamicin za pozitivní také v případě, kdy je dávkování u dospělých koní (s vhodným upozorněním a doporučením pro dávkování) pozměněno na:

„Jedna dávka 6,6 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná intravenózně jednou denně po dobu 3–5 po sobě jdoucích dní.“

Pro zajištění správného dávkování je třeba co nejpřesněji určit tělesnou hmotnost a tak předejít poddávkování či předávkování. Režim dávkování se nesmí překračovat.“

Výbor CVMP považoval poměr přínosů a rizik injekčních veterinárních léčivých přípravků obsahujících gentamicin při použití u hříbat za negativní. Použití přípravku u hříbat se proto nedoporučuje.

## **Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnech údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích**

Vzhledem k tomu, že :

- výbor CVMP na základě dostupných údajů usoudil, že indikace uvedené v příloze III jsou odůvodněné,
- výbor CVMP na základě dostupných údajů usoudil, že režim dávkování by měl být pozměněn, jak je uvedeno v příloze III,
- výbor CVMP na základě dostupných údajů usoudil, že všechny ostatní indikace a režimy dávkování u koní mají být z informací o přípravku odstraněny,
- výbor CVMP dospěl k názoru, že celkový poměr přínosů a rizik je u veterinárních léčivých přípravků příznivý (viz příloha I) za předpokladu, že budou provedeny potřebné úpravy v informacích o přípravku,

výbor CVMP doporučil úpravu rozhodnutí o registraci u veterinárních léčivých přípravků obsahujících gentamicin ve formě injekčního roztoku pro podání u koní za účelem pozměnění souhrnů údajů o přípravku, označení na obalech a příbalových informacích uvedených v příloze III.

## **Příloha III**

**Úpravy odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku,  
označení na obalu a příbalové informace**



# Souhrn údajů o přípravku

S ohledem na již schválený cílový druh, koně, by se mělo používat následující znění:

## 4.1. Cílové druhy zvířat

Koně (nepotravinoví koně)

## 4.2. Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

K léčbě infekcí dolních dýchacích cest u koní způsobených aerobními gramnegativními bakteriemi citlivými na gentamicin.

## 4.3. Kontraindikace

Nepoužívat u známých případů dysfunkce ledvin.

Nepoužívat v případě známé přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

Nepřekračovat navržený režim dávkování.

## 4.5. Zvláštní opatření pro použití

### Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Koně:

Je známo, že gentamicin navozuje nefrotoxicitu dokonce i při terapeutických dávkách. Existují i ojedinělá hlášení o ototoxicitě spojené s použitím gentamicinu. U schváleného režimu dávkování nebyly stanoveny meze bezpečnosti. Gentamicin má sám o sobě úzké rozpětí bezpečnosti. Přípravek by proto měl být používán pouze na základě zvážení přínosů a rizik u každého jednotlivého koně příslušným veterinářem při zohlednění dostupné alternativní léčby.

Pro snížení rizika nefrotoxicity by měla být zajištěna přiměřená hydratace léčených zvířat a v případě potřeby by měla být zahájena terapie tekutinami.

Důrazně se doporučuje pečlivé monitorování koní léčených gentamicinem. Toto monitorování zahrnuje hodnocení příslušných parametrů funkce ledvin v krvi (např. kreatininu a močoviny) a vyšetření moči (např. stanovení poměru gama-glutamyltransferázy/kreatininu). Doporučuje se také terapeutické monitorování koncentrace gentamicinu v krvi z důvodu známého kolísání maximální a minimální plazmatické koncentrace gentamicinu u jednotlivých zvířat. V případech, kdy lze monitorovat krev, by měla být cílová maximální plazmatická koncentrace gentamicinu přibližně 16-20 ug/ml.

Zvláštní obezřetnost je nutná při podávání gentamicinu s dalšími potenciálně nefrotoxickými léčivými přípravky (obsahujícími např. NSAID, furosemid nebo jiné aminoglykosidy).

U hříbat nebyla bezpečnost gentamicinu stanovena a chybí údaje o zvláštních účincích gentamicinu na ledviny hříbat, zvláště novorozenech. Současné znalosti naznačují, že riziko nefrotoxicity navozené gentamicinem je u hříbat, zvláště novorozenech, vyšší než u dospělých zvířat. Jedním z rozdílů na úrovni ledvin novorozenech hříbat a dospělých zvířat je nižší clearance gentamicinu u hříbat. U novorozenech hříbat jako takových nebyly stanoveny meze bezpečnosti. Používání přípravku u hříbat se proto nedoporučuje.

Všude, kde je to možné, by použití přípravku mělo vycházet z testování citlivosti bakterií izolovaných od daného zvířete. Gentamicin je baktericidní antimikrobikum na úzké spektrum gramnegativních bakterií, neúčinkující na anaerobní bakterie a mykoplazmata. Gentamicin nepenetruje do buněk ani do abscesů. V přítomnosti zánětlivého detritu, v prostředí s nízkým obsahem kyslíku a při nízkém pH je gentamicin deaktivován.

Režim dávkování se nesmí překračovat. Použití přípravku bez dodržení pokynů uvedených v souhrnu údajů o přípravku zvyšuje riziko nefrotoxicity a může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních vůči gentamicinu.

Zvláštní obezřetnost se doporučuje při použití gentamicinu u starých koní nebo koní s horečkou, endotoxémií, sepsí a dehydratací.

#### 4.7. Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Bezpečnost u březích klisen není známa. Studie u laboratorních zvířat nicméně poskytly důkazy o fetální nefrotoxicitě. Použít pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

#### 4.9. Podávané množství a způsob podání

Koně:

Intravenózní podání

Jedna dávka 6,6 mg/kg živé hmotnosti podávaná intravenózně jednou denně po dobu 3-5 po sobě následujících dnů.

Pro zajištění správného dávkování je třeba co nejpřesněji určit živou hmotnost a tak předejít poddávkování či předávkování. Režim dávkování se nesmí překračovat.

Nedoporučuje se používání gentamicinu u hříbat a novorozených hříbat.

#### 4.11. Ochranné lhůty

Nepoužívat u koní, jejichž maso nebo mléko je určeno pro lidskou spotřebu.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální přípravky k systémovému použití, gentamicin.

ATCvet kód: QJ01GB03

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Gentamicin sulfát účinkuje baktericidně v závislosti na koncentraci. Rychlost usmrcení bakterií se zvyšuje, když koncentrace gentamicinu překročí minimální koncentraci (MIC) pro daný gramnegativní patogen, přičemž poměr optimální maximální sérové koncentrace ( $C_{max}$ ) vůči hodnotě MIC je 8-10. Gentamicin sulfát působí baktericidně tak, že se ireverzibilně váže na ribozomální podjednotky 30S a působí dvěma různými mechanismy. V rámci jednoho mechanismu gentamicin může zasahovat do správné polymerizace aminokyselin a prodlužování jejich řetězce. Tento mechanismus se uplatňuje při vysokých koncentracích. Další mechanismus převládá při nízkých koncentracích, při kterých jsou kodony aminokyselin chybně čteny tRNA a je narušen proces oprav chybného čtení. To vede k nesprávnému řazení aminokyselin a tím k tvorbě nefunkčních proteinů.

Látka je vysoce polární a hydrofilní a její transport je zřejmě aktivní proces úzce spojený s transportem elektronů, oxidativní fosforylací a respiračními chinony v buněčné membráně. Gentamicin je primárně distribuován v extracelulárních tekutinách. Gentamicin se nedistribuuje do mozkomíšního moku.

Gentamicin je považován za baktericidní antimikrobikum na úzké spektrum gramnegativních bakterií (např. *E. coli*, *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp.). Gentamicin neúčinkuje na anaerobní bakterie a mykoplazmata. Gentamicin nepenetruje do buněk ani do abscesů. V přítomnosti zánětlivého detritu, v prostředí s nízkým obsahem kyslíku a při nízkém pH je gentamicin deaktivován. Gentamicin se eliminuje v nezměněné podobě ledvinami glomerulární filtrací, která zahrnuje 85-95 % dávky.

Existuje několik mechanismů, jejichž pomocí vyvinuly různé kmeny bakterií rezistenci proti aminoglykosidům, jako je gentamicin. Nejčastějším typem rezistence vůči aminoglykosidům jsou enzymatické modifikace. Bylo zjištěno více než 50 různých enzymů. Enzymatické modifikace vedou k rezistenci na vysoké koncentrace. Geny kódující enzymy modifikující aminoglykosidy se nacházejí obvykle v plazmidech a transpozonech. Existují tři typy enzymů modifikujících aminoglykosidy:

1. N-acetyltransferázy (AAC) - katalyzují acetylaci aminoskupiny závislou na CoA
2. O-adenyltransferázy (ANT) - katalyzují adenylaci hydroxylové skupiny závislou na ATP
3. O-fosfotransferázy (APH) - katalyzují fosforylací hydroxylové skupiny závislou na ATP

Mezi další mechanismy rezistence u bakterií patří mutace vyvolávající změnu ve vazebném místě aminoglykosidu na ribozómu, podjednotce 30S, a snižování permeability pro aminoglykosidy.

## Označení na obalu:

S ohledem na již schválený cílový druh, koně, by se mělo používat následující znění:

### 5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍRAT

Koně (nepotravinoví koně)

### 8. OCHRANNÁ LHŮTA

Nepoužívat u koní, jejichž maso nebo mléko je určeno pro lidskou spotřebu.

## Příbalová informace:

S ohledem na již schválený cílový druh, koně, by se mělo používat následující znění:

### 4. INDIKACE

K léčbě infekcí dolních dýchacích cest u koní způsobených aerobními gramnegativními bakteriemi citlivými na gentamicin.

### 5. KONTRAINDIKACE

Nepoužívat u známých případů dysfunkce ledvin.

Nepoužívat v případě známé přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

Nepřekračovat navržený režim dávkování.

### 7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Koně (nepotravinoví koně)

### 8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Koně:

Intravenózní podání

Jedna dávka 6,6 mg/kg živé hmotnosti podávaná intravenózně jednou denně po dobu 3-5 po sobě následujících dnů.

Pro zajištění správného dávkování je třeba co nejpřesněji určit živou hmotnost a tak předejít poddávkování či předávkování. Režim dávkování se nesmí překračovat.

Nedoporučuje se používání gentamicinu u hříbat a novorozených hříbat.

### 10. OCHRANNÁ LHŮTA

Nepoužívat u koní, jejichž maso nebo mléko je určeno pro lidskou spotřebu.

### 12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

#### Koně:

Je známo, že gentamicin navozuje nefrotoxicitu dokonce i při terapeutických dávkách. Existují i ojedinělá hlášení o ototoxicitě spojené s použitím gentamicinu. U schváleného režimu dávkování nebyly stanoveny meze bezpečnosti. Gentamicin má sám o sobě úzké rozpětí bezpečnosti. Přípravek by proto měl být používán pouze na základě zvážení přínosů a rizik u každého jednotlivého koně příslušným veterinářem při zohlednění dostupné alternativní léčby.

Pro snížení rizika nefrotoxicity by měla být zajištěna přiměřená hydratace léčených zvířat a v případě potřeby by měla být zahájena terapie tekutinami.

Důrazně se doporučuje pečlivé monitorování koní léčených gentamicinem. Toto monitorování zahrnuje hodnocení příslušných parametrů funkce ledvin v krvi (např. kreatininu a močoviny) a vyšetření moči (např. stanovení poměru gama-glutamyltransferázy/kreatininu). Doporučuje se také terapeutické monitorování koncentrace gentamicinu v krvi z důvodu známého kolísání maximální a minimální plazmatické koncentrace gentamicinu u jednotlivých zvířat. V případech, kdy lze monitorovat krev, by měla být cílová maximální plazmatická koncentrace gentamicinu přibližně 16-20 ug/ml.

Zvláštní obezřetnost je nutná při podávání gentamicinu s dalšími potenciálně nefrotoxicími léčivými přípravky (obsahujícími např. NSAID, furosemid nebo jiné aminoglykosidy).

U hříbat nebyla bezpečnost gentamicinu stanovena a chybí údaje o zvláštních účincích gentamicinu na ledviny hříbat, zvláště novorozených. Současné znalosti naznačují, že riziko nefrotoxicity navozené gentamicinem je u hříbat, zvláště novorozených, vyšší než u dospělých zvířat. Jedním z rozdílů na úrovni ledvin novorozených hříbat a dospělých zvířat je nižší clearance gentamicinu u hříbat. U novorozených hříbat jako takových nebyly stanoveny meze bezpečnosti. Používání přípravku u hříbat se proto nedoporučuje.

Všude, kde je to možné, by použití přípravku mělo vycházet z testování citlivosti bakterií izolovaných od daného zvířete. Gentamicin je baktericidní antimikrobiální přípravek na úzké spektrum gramnegativních bakterií, neúčinkující na anaerobní bakterie a mykoplazmata. Gentamicin nepenetruje do buněk ani do abscesů. V přítomnosti zánětlivého detritu, v prostředí s nízkým obsahem kyslíku a při nízkém pH je gentamicin deaktivován.

Režim dávkování se nesmí překračovat. Použití přípravku bez dodržení pokynů uvedených v souhrnu údajů o přípravku zvyšuje riziko nefrotoxicity a může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních vůči gentamicinu.

Zvláštní obezřetnost se doporučuje při použití gentamicinu u starých koní nebo koní s horečkou, endotoxémií, sepsí a dehydratací.

#### Březost:

Bezpečnost u březích klisen není známa. Studie u laboratorních zvířat nicméně poskytly důkazy o fetální nefrotoxicitě. Použít pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.