

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemiddelnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Østrig	Vana GmbH Wolfgang Schmäzl Gasse 6 1020 Wien Østrig	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Heste, føl, kvæg, svin, hunde, katte
Belgien	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Heste, kvæg, svin, hunde, katte
Belgien	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Heste (ikke bestemt til konsum)
Kroatien	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Kroatien	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, heste (ikke fødevareproduce rende), svin, hunde og katte
Kroatien	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Kroatien	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, heste, hunde, katte
Tjekkiet	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Italien	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kalve, føl og pattegrise op til 1 måned gamle
Danmark	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Heste

Medlem sstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemiddelnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Estland	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Estland	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, heste, svin
Tyskland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Tyskland	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, heste ikke bestemt til slagtning til konsum, katte, hunde
Tyskland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Tyskland	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, heste ikke til slagtning til konsum, katte, hunde
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, heste ikke bestemt til slagtning til konsum, katte, hunde
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, heste ikke bestemt til slagtning til konsum, katte, hunde
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, heste ikke bestemt til slagtning til konsum, katte, hunde

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemiddelnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Tyskland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Tyskland	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, heste ikke bestemt til slagtning til konsum, katte, hunde
Island	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Heste
Irland	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Heste ikke bestemt til slagtning til konsum
Letland	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Tyskland	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Katte, kvæg, hunde, heste
Letland	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgarien	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin, katte, kvæg, hunde, heste
Letland	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgien	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin, kvæg, hunde, heste

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemiddelnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Letland	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Tyskland	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Svin, katte, kvæg, hunde, heste
	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Tyskland	Genta 100 mg/ml, injektionsirapalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Katte, hunde, kvæg, svin, heste
Litauen	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Tyskland	Gentacin, injektionsirapalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Heste, føl, kvæg, svin, kalve, svin, smågrise, fravænnede grise, hunde, katte
Litauen	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Nederlandene	GENTA-JECT, injektionsirapalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, kalve, svin, smågrise, heste, katte, hunde
Litauen	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Spanien	GENTAYET 40 mg/ml injektionsirapalas arkliams, galvijams, kiaulėms, šunims ir katėms	Gentamicin	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, heste, svin, hunde, katte
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Spanien	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Hunde, katte, svin, smågrise, kvæg, kalve, heste

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemiddelnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Portugal	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, heste, hunde, katte
Slovakiet	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Italien	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Føl, kalve, pattegrise op til en måned gamle
Spanien	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spanien	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ikkefødevarepro ducerende heste, kvæg, hunde, katte
Spanien	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spanien	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ikkefødevarepro ducerende heste, kvæg, hunde, katte
Spanien	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Spanien	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ikkefødevarepro ducerende heste, kvæg, hunde, katte
Spanien	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Heste (ikkefødevarepro ducerende)

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemiddelnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Spanien	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Spanien	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ikkefødevareproducerende heste, kvæg, hunde, katte
Spanien	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus 43206 Tarragona Spanien	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ikkefødevareproducerende heste, kvæg, hunde, katte
Spanien	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Spanien	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Heste ikke bestemt til konsum, hunde, katte
Spanien	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spanien	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Heste, kvæg, hunde, katte
Spanien	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Spanien	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ikkefødevareproducerende heste, kvæg, hunde, katte
Spanien	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Spanien	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ikkefødevareproducerende heste, kvæg, hunde, katte

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemiddelnavn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter
Spanien	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Spanien	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ikkefødevarepro ducerende heste, kvæg, hunde, katte
Spanien	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49- 57 24010 León Spanien	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ikkefødevarepro ducerende heste, kvæg, svin, hunde, katte
Spanien	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spanien	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ikkefødevarepro ducerende heste, kvæg, svin
Spanien	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Spanien	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg (kalve op til 250 kg), svin (pattegrise), heste ikke bestemt til konsum, hunde, katte
Spanien	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spanien	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ikkefødevarepro ducerende heste, kvæg, hunde, katte
Sverige	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Heste

Medlem sstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemiddelnavn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearter
Det Forenede Kongerig e	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ikkefødevarepro ducerende heste

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af veterinærlægemidler indeholdende gentamicin leveret som injektionsvæske, opløsning, til anvendelse hos heste (se bilag I)

1. Introduktion

Gentamicin er et antibiotikum af aminoglykosidtypen, der er indiceret til behandling af en række bakterielle infektioner. Normalt anvendes det i form af sulfatsaltet. I veterinærmedicinen anvendes gentamicin hovedsagelig som injektionsvæske til svin, kvæg og heste og som oral opløsning til fjerkræ. Det anvendes desuden i humanmedicinen, sædvanligvis som injektionsvæske til intramuskulær indgift. Der er optaget på Verdenssundhedsorganisationen (WHO's) liste over essentielle lægemidler til mennesker.

En ansøgning for lægemidlet Genta Equine, injektionsvæske, 10 %, til heste, der indeholder gentamicin som det aktive stof, blev indgivet til Danmark som berørt medlemsstat ved den gensidige anerkendelsesprocedure i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, dvs. en generisk ansøgning. Referencelægemidlet er Gentaject, injektionsvæske, 10 %, til heste. Det har været godkendt i Irland siden 1988 (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Da referencelægemidlet kun er godkendt i Irland, er begrebet europæisk referencelægemiddel blevet anvendt ved denne gensidige anerkendelsesprocedure. Under den gensidige anerkendelsesprocedure bemærkede Danmark, at originallægemidlet og det generiske lægemiddel ikke har samme indikationer og dosisregimer.

Den relativt lave godkendte dosis og de målpatogener, der er indiceret for Gentaject, injektionsvæske, opløsning, 10 %, medførte i Danmark betænkelighed ved, om indikationer og dosisregime for det ansøgte lægemiddel underbygges af tilstrækkelige data på baggrund af evidens fra nyere videnskabelige publikationer. Det blev betvivlet, om lægemidlet er effektivt ved disse indikationer, og om de lave godkendte doser kan øge resistensraterne over for gentamicin hos ekvine bakterier. Desuden kan højere godkendte doser (f.eks. Genta Equine, injektionsvæske, opløsning, 10 %) være en trussel mod sikkerheden for mål dyrearten pga. den kendte nefrotoksicitet af gentamicin. Anvendelsen af disse lægemidler kan derfor udgøre en alvorlig risiko for dyrs sundhed i form af manglende virkning og for mål dyreartens sikkerhed. Desuden vil udvikling af eventuel antimikrobiel resistens over for gentamicin udgøre en alvorlig risiko for både menneskers og dyrs sundhed.

Det blev nævnt, at indikationerne ikke kun gjaldt for disse to lægemidler, og at andre veterinærmedicinske injektionspræparater indeholdende gentamicin til heste er godkendt i EU med andre doseringer, og at betænkelighederne og overvejelserne ligeledes gælder for dem.

Den 14. februar 2014 anmeldte Danmark derfor i medfør af artikel 35 i direktiv 2001/82/EF en indbringelse til Det Europæiske Lægemiddelagentur ("agenturet") for alle veterinærlægemidler indeholdende gentamicin leveret som injektionsvæske, opløsning, til anvendelse hos heste. Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) blev anmodet om at harmonisere indikationer og doseringsregimer for de omhandlede lægemidler under hensyntagen til de foreliggende data og navnlig under sikkerheden for mål dyrearten.

Henvisningsprocedurer på grundlag af artikel 35 i direktiv 2001/82/EC kræver et klart formuleret spørgsmål til udvalget. CVMP bemærker, at udvalget i henhold til artikel 36 i direktivet er forpligtet til at behandle sagen og afgive en begrundet udtalelse inden for en rimelig frist. Området for henvisningsprocedurer er begrænset til vurdering af veterinærlægemidlers kvalitet, sikkerhed og

virkning. Derfor er der kun taget stilling til de videnskabelige spørgsmål, der stilles til CVMP i anmeldelsen af indbringelsen, og som der redegøres for i det følgende.

CVMP konstaterer, at der ikke er nogen maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer af gentamicin for heste. Markedsføringstilladelserne for lægemidlerne omfattet af denne henvisningsprocedure antages at være udstedt af de nationale kompetente myndigheder på grundlag af artikel 6, stk. 3, i direktiv 2000/82/EF. Fortolkningen af EU-lovgivningen og hensynet til overensstemmelsen med lovbestemmelserne i direktivets artikel 6, stk. 3 ligger uden for udvalgets arbejdsområde, hvorfor disse punkter ikke er omfattet af vurderingen ved indbringelsesproceduren.

2. Diskussion af de foreliggende data

Veterinære injektionspræparater indeholdende gentamicin til heste er aktuelt godkendt i EU til en række indikationer, herunder brede indikationer såsom infektioner af luftveje, mave-tarmsystemet og køns- og urinveje forårsaget af forskellige målpatogener. Dette skyldes hovedsagelig dets hurtige baktericide virkning mod gramnegative bakterier, som der kun foreligger begrænsede behandlingsmuligheder mod, dets kemiske stabilitet og dets synergetiske virkning med β -lactamantibiotika. De godkendte doseringsregimer er vidt forskellige og spænder over doser på 2-10 mg/kg kropsvægt med intervaller på 8-24 timer i 3-5 dage.

De fleste injektionspræparater indeholdende gentamicin til heste blev oprindeligt godkendt i 1980'erne og 1990'erne, og der foreligger kun meget begrænset dokumentation (i forhold til de nuværende krav) for indikationer eller doseringsregimer for heste.

Indikationer

Da der kun foreligger meget begrænsede data til støtte for alle de nuværende indikationer hos heste, var CVMP's gennemgang hovedsagelig rettet mod vurdering af oplysninger fra den nuværende videnskabelige litteratur og MIC-data (mindste hæmmende koncentration).

Udvalget konkluderede, at størstedelen af de nuværende brede indikationer ikke kan dokumenteres af dataene. Pga. manglende data og begrænset videnskabelig evidens er der kun dokumentation for en snæver indikation, dvs. "behandling af nedre luftvejsinfektioner hos heste forårsaget af gentamicinfølsomme aerobe gramnegative bakterier". Denne indikation er i overensstemmelse med, at gentamicin hovedsagelig fordeles i ekstracellulærvæsken.

Udvalget fandt, at alle andre indikationer til heste for injektionspræparater indeholdende gentamicin ville kræve, at ansøgere/markedsføringstilladelsesindehaveren forelægger tilstrækkelige data i henhold til nutidige krav.

Doseringsregime

Der blev kun forelagt en enkelt ikkepubliceret undersøgelse til dokumentation af det godkendte doseringsregime for et lægemiddel omfattet af denne indbringelse. CVMP fandt denne undersøgelse af begrænset værdi for vurderingen. Alle andre doseringsregimer synes at være godkendt på grundlag af ekspertrapporter, videnskabelige publikationer og farmakokinetiske/farmakodynamiske egenskaber. Desuden vides gentamicin at være et af de mest nefrotoksiske aminoglykosider og har en meget snæver sikkerhedsmargin, hvilket medfører særlig betænkelighed vedrørende unge dyr, dvs. føl. Der er ikke udført undersøgelser som anbefalet i VICH retningslinje 43¹ med et velunderbygget videnskabeligt design af sikkerheden hos måldyrearten med de godkendte doseringsregimer og

¹ VICH GL 43: Guideline on target animal safety for veterinary pharmaceutical products
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf.

administrationsveje hos voksne heste og føl, navnlig vedrørende gentamicininduceret nefrotoksicitet. CVMP's arbejdsgruppe vedrørende antibiotika (AWP) og arbejdsgruppe vedrørende virkning (EWP) blev konsulteret om flere aspekter vedrørende et sikkert doseringsregime for gentamicin hos heste.

På grundlag af al foreliggende evidens fandt CVMP, at en enkelt daglig dosis på 6,6 mg gentamicin/kg kropsvægt administreret intravenøst vil være en effektiv dosis i forhold til de ønskede farmakokinetiske/farmakodynamiske egenskaber for et koncentrationsafhængigt antibiotikum, dvs. et optimalt forhold mellem den maksimale serumkoncentration (C_{max}) og MIC på 8-10 under forudsætning af en bakteriel MIC $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. CVMP fandt, at denne dosering var underbygget af kliniske erfaringer, når det tages i betragtning, at en enkelt daglig administration vil nedsætte risikoen for nefrotoksicitet hos voksne heste (i forhold til flere doser dagligt) og desuden mindske den teoretiske risiko for adaptiv resistens.

Udvalget konkluderede derfor, at en enkelt dosis på 6,6 mg gentamicin/kg kropsvægt indgivet intravenøst én gang dagligt i 3-5 på hinanden følgende dage til voksne heste vil være en effektiv dosering ved anvendelse i henhold til produktresuméet.

Det blev imidlertid taget i betragtning, at føl, navnlig nyfødte, adskiller sig væsentligt fra voksne heste, både hvad angår et effektivt doseringsregime og sikkerheden for måldyret. Farmakokinetikken af gentamicin ændres betydeligt i de første to uger af føllets liv – plasmakoncentrationer af gentamicin nås vanskeligere hos nyfødte føl, og gentamicin persisterer længere i kroppen, navnlig i nyrerne, end hos voksne dyr, hvilket medfører større sandsynlighed for gentamicininduceret nefrotoksicitet. Sikkerheden af injektionspræparater indeholdende gentamicin til anvendelse hos heste anses ikke for at være godtgjort for føl. Derfor frarådes anvendelse af lægemidlerne hos føl.

3. Vurdering af benefit/risk-forholdet

Veterinære injektionspræparater indeholdende gentamicin til heste er aktuelt godkendt i EU til en række indikationer, herunder brede indikationer såsom infektioner af luftveje, mave-tarmsystemet og køns- og urinveje forårsaget af forskellige målpatogener. De godkendte doseringsregimer er vidt forskellige og spænder over doser på 2-10 mg/kg kropsvægt med intervaller på 8-24 timer i 3-5 dage.

Der foreligger kun meget begrænsede data til dokumentation af de forskellige indikationer, og CVMP blev anmodet om at gennemgå de foreliggende data og anbefale videnskabeligt begrundede indikationer og et sikkert og effektivt doseringsregime til heste.

Vurdering af fordele

gentamicin anvendes som første- eller andetvalgsbehandling ved en række kliniske situationer hos heste. Dette skyldes først og fremmest dets hurtige baktericide virkning mod gramnegative bakterier, dets kemiske stabilitet og dets synergetiske virkning med β -lactamantibiotika.

Desuden er der kun begrænsede behandlingsmuligheder til gramnegative infektioner hos heste, og de kliniske erfaringer har vist, at gentamicin er effektivt til voksne heste i en enkelt daglig dosis på 6,6 mg/kg kropsvægt (intravenøst) i 3-5 dage.

Der er ikke tilstrækkelige data til dokumentation af de nuværende godkendte indikationer. CVMP fandt pga. de manglende data og den begrænsede videnskabelig evidens kun støtte for den snævre indikation "behandling af nedre luftvejsinfektioner hos heste forårsaget af gentamicinfølsomme aerobe gramnegative bakterier".

Risikovurdering

Nefrotoksicitet er hovedrisikoen ved gentamicin for måldyrearten og kan optræde ved terapeutiske doser. Undersøgelser af sikkerhedsmarginen af de nuværende godkendte doseringsregimer blev ikke

forelagt af markedsføringstilladelsesindehaverne og kunne heller ikke findes i den videnskabelige litteratur. CVMP anbefalede et doseringsregime for voksne heste på 6,6 mg/kg kropsvægt én gang dagligt i 3-5 dage, ledsaget af stærke advarsler i produktoplysningerne om de manglende data om sikkerheden hos måldyreartern. Nefrotoksicitet giver anledning til særlig betænkelighed vedrørende føl. CVMP finder derfor, at der ikke bør angives et doseringsregime for føl, og at de nuværende godkendte doseringsregimer for føl bør slettes fra produktoplysningerne pga. manglende data om sikkerheden hos måldyreartern, navnlig vedrørende nefrotoksicitet.

Overforbrug af lægemidler indeholdende gentamicin vil kunne medføre teoretisk øget risiko for adaptiv resistens.

Foranstaltninger til risikohåndtering eller -begrænsning

Lægemidlernes anvendelse er blevet begrænset til en indikation, som gentamicin anses for at være effektivt til på grundlag af de foreliggende data og oplysninger.

Til voksne heste foreslås et harmoniseret doseringsregime, som svarer til de ønskede farmakokinetiske/farmakodynamiske egenskaber af et koncentrationsafhængigt antibiotikum og afspejler de foreliggende data hos heste.

I produktinformationen er indsat advarsler og anvisninger for sikker brug, som afspejler de manglende data om sikkerheden hos måldyrene heste og føl.

Vurdering af benefit/risk-forholdet

CVMP anså benefit/risk-forholdet for at være positivt for veterinære injektionspræparater indeholdende gentamicin til heste ved følgende indikation:

“Behandling af nedre luftvejsinfektioner hos heste forårsaget af gentamicinfølsomme aerobe gramnegative bakterier”.

CVMP fandt desuden benefit/risk-forholdet positivt for veterinære injektionspræparater indeholdende gentamicin til heste, når doseringen til voksne heste (med passende advarsler og anvisninger for dosering) ændres til:

“En enkelt dosis på 6,6 mg/kg kropsvægt intravenøst én gang dagligt i 3-5 på hinanden følgende dage.

For at sikre korrekt dosis bør kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt, således at under- eller overdosering undgås. Doseringsregimet må ikke overskrides.”

CVMP anså benefit/risk-forholdet for at være negativt for veterinære injektionspræparater indeholdende gentamicin til heste ved anvendelse hos føl. Derfor frarådes anvendelse af lægemidlerne hos føl.

Begrundelse for ændringen af produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP fandt indikationen som angivet i bilag III begrundet i de foreliggende data.
- CVMP fandt på grundlag af de foreliggende data, at doseringsregimet bør rettes som beskrevet i bilag III.
- CVMP fandt ud fra de foreliggende data, at alle andre indikationer og doseringsregimer for heste bør slettes fra produktinformationen.
- CVMP anså det overordnede benefit/risk-forhold for positivt for veterinærlægemidlerne (se bilag I) under forudsætning af ændringer i produktinformationen.

anbefalede CVMP ændring af markedsføringstilladelseerne for veterinærlægemidler indeholdende gentamicin leveret som injektionsvæske, opløsning, til anvendelse hos heste med henblik på at rette produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne som angivet i bilag III.

Bilag III

**Ændringer i de relevante afsnit af produktresuméet,
etiketteringen og indlægssedlen**

Produktresumé

Vedrørende den godkendte måldyreart heste bør nedenstående ordlyd anvendes:

4.1. Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Heste (ikkefødevareproducerende heste).

4.2. Terapeutiske indikationer, med angivelse af de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Behandling af nedre luftvejsinfektioner hos heste forårsaget af gentamicinfølsomme aerobe gramnegative bakterier.

4.3. Kontraindikationer

Må ikke anvendes ved kendt renal dysfunktion.

Må ikke anvendes ved kendt overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne.

Overskrid ikke det angivne dosisregime.

4.5. Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Heste:

Det er velkendt, at gentamicin inducerer nefrotoksicitet selv i terapeutiske doser. Der er desuden enkeltstående beskrivelser af ototoksicitet med gentamicin. Der er ikke fastlagt en sikkerhedsmargin ved det godkendte doseringsregime. Gentamicin har som sådant en snæver sikkerhedsmargin. Lægemidlet bør derfor kun anvendes på grundlag af den ansvarlige dyrlæges benefit/risk-vurdering for den enkelte hest under hensyntagen til foreliggende behandlingsalternativer.

For at mindske risikoen for nefrotoksicitet bør der sikres tilstrækkelig hydrering af dyrene under behandlingen, og om nødvendigt bør væsketerapi institueres.

Tæt overvågning af heste i behandling med gentamicin anbefales kraftigt. Til overvågningen hører bestemmelse af relevante nyreparametre i blodet (f.eks. kreatinin og urinstof) og urinanalyse (f.eks. forholdet gammaglutamyltransferase/kreatinin). Terapeutisk overvågning af blodkoncentrationen af gentamicin anbefales ligeledes pga. de kendte individuelle variationer i maksimum- og minimumværdierne af plasmakoncentrationen af gentamicin. Når overvågning af blodværdier er mulig, bør maksimalkoncentrationerne af gentamicin i plasma være 16-20 µg/ml.

Særlig forsigtighed bør udvises ved administration af gentamicin sammen med andre potentielt nefrotoksiske lægemidler (f.eks. NSAID, furosemid samt andre aminoglykosider).

Sikkerheden af gentamicin er ikke fastlagt hos føl, og der savnes viden om de ekstra virkninger af gentamicin på nyrerne hos føl, navnlig hos nyfødte dyr. Den nuværende viden tyder på, at føl, navnlig nyfødte dyr, har større risiko for gentamicininduceret nefrotoksicitet end voksne dyr. Hos nyfødte føl adskiller nyrerne sig fra nyrerne hos voksne dyr bl.a. ved langsommere clearance af gentamicin. Som sådan er der ikke fastlagt en sikkerhedsmargin hos nyfødte føl. Det frarådes derfor at anvende lægemidlet hos føl.

Når det er muligt, bør lægemidlets anvendelse baseres på følsomhedsbestemmelse af bakterier isoleret fra dyret. gentamicin er et smalspektret antimikrobielt middel med baktericid virkning på gramnegative bakterier og uden virkning på anaerobe bakterier og Mycoplasma. Gentamicin trænger ikke ind i cellerne eller i abscesser. gentamicin deaktiveres ved tilstedeværelse af inflammatorisk debris, lav iltkoncentration og lavt pH.

Doseringsregimet må ikke overskrides. Hvis anvendelsen af lægemidlet ikke følger vejledningen i produktresuméet, kan det øge risikoen for nefrotoksicitet og forekomst af gentamicinresistente bakterier.

Særlig forsigtighed anbefales ved brug af gentamicin hos heste, der er gamle eller har feber, endotoksæmi, sepsis eller dehydrering.

4.7. Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Sikkerheden hos drægtige heste er ukendt. Undersøgelser hos laboratoriedyr har imidlertid vist føtal nefrotoksicitet. Lægemidlet bør kun anvendes på grundlag af den ansvarlige dyrlæges benefit/risk-vurdering.

4.9. Dosering og indgivelsesvej

Heste:

Til intravenøs anvendelse.

En enkeltdosis på 6,6 mg/kg kropsvægt intravenøst én gang dagligt i 3-5 på hinanden følgende dage.

For at sikre korrekt dosis bør kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt, så under- eller overdosering undgås. Doseringsregimet må ikke overskrides.

Det frarådes at anvende gentamicin til føl og nyfødte dyr.

4.11. Tilbageholdelsestid

Ikke til anvendelse hos heste, der producerer kød eller mælk til menneskeligt konsum.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, gentamicin.

ATCvet-kode: QJ01GB03

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Gentamicinsulfat har koncentrationsafhængige baktericide egenskaber. Den baktericide virkning forstærkes, når koncentrationen af gentamicin øges ud over MIC (mindste hæmmende koncentration) for en given gramnegativ patogen. Det optimale forhold mellem den maksimale serumkoncentration (C_{max}) og MIC er 8-10.

Den baktericide virkning af gentamicinsulfat skyldes irreversibel binding til ribosomale 30S-subunits og virker ved to forskellige mekanismer. Ved den ene kan gentamicin interferere med aminosyrernes korrekte polymerisering og forlængelsen af kæden. Denne mekanisme optræder ved høje koncentrationer. Ved lave koncentrationer dominerer en anden mekanisme, hvor codonerne for aminosyrerne læses forkert af tRNA, og kontrollen af kodningen er hæmmet. Dette fører til ukorrekt aminosyresekvens og nonsensproteiner.

Stoffet er stærkt polært og hydrofilt og synes at transporteres ved en aktiv proces, som er tæt koblet til elektrontransport, oxidativ fosforylering og de respiratoriske quinoner i cellemembranen. Gentamicin fordeles primært i ekstracellulærvæsken. Gentamicin går ikke over i cerebrospinalvæsken.

gentamicin kan bedst betragtes som et smalspektret antibiotikum med baktericid virkning på gramnegative bakterier (f.eks. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). gentamicin har ingen virkning på anaerobe bakterier eller Mycoplasma. Gentamicin trænger ikke ind i cellerne eller i abscesser.

gentamicin deaktiveres ved tilstedeværelse af inflammatorisk debris, lav iltkoncentration og lavt pH.

gentamicin udskilles uændret i nyrerne ved glomerulær filtration, hvilket gælder 85-95 % af dosis.

Der er flere mekanismer, ved hvilke forskellige bakteriestammer har udviklet resistens mod aminoglykosider som gentamicin. Enzymatisk modifikation er den almindeligste form for resistens mod aminoglykosider. Der er identificeret over 50 forskellige enzymer. Enzymatisk modifikation resulterer i høj resistens. De gener, der koder for aminoglykosidmodificerende enzymer, findes sædvanligvis på plasmider og transposoner.

Der er tre typer aminoglykosidmodificerende enzymer:

1. N-acetyltransferaser (AAC) – katalyserer acetyl-CoA-afhængig acetylering af en aminogruppe
2. O-adenyltransferaser (ANT) – katalyserer ATP-afhængig adenylering af en hydroxylgruppe
3. O-fosfotransferaser (APH) – katalyserer ATP-afhængig fosforylering af en hydroxylgruppe

To andre resistensmekanismer omfatter ribosomale mutationer på aminoglykosidernes bindingssted, 30S-subunit'en, og nedsat permeabilitet af bakterierne for aminoglykosider.

Mærkning:

Vedrørende den godkendte måldyreart heste bør nedenstående ordlyd anvendes:

5. DYREARTER

Heste (ikkefødevareproducerende heste).

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Ikke til anvendelse hos heste, der producerer kød eller mælk til menneskeligt konsum.

Indlægsseddel:

Vedrørende den godkendte måldyreart heste bør nedenstående ordlyd anvendes:

4. INDIKATIONER

Behandling af nedre luftvejsinfektioner hos heste forårsaget af gentamicinfølsomme aerobe gramnegative bakterier.

5. KONTRAINDIKATIONER

Må ikke anvendes ved kendt nedsat nyrefunktion.

Må ikke anvendes ved kendt overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne.

Overskrid ikke det angivne dosisregime.

7. DYREARTER

Heste (ikkefødevareproducerende heste).

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Heste:

Til intravenøs anvendelse.

En enkelt dosis på 6,6 mg/kg kropsvægt intravenøst én gang dagligt i 3-5 på hinanden følgende dage.

For at sikre korrekt dosis bør kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt, således at under- eller overdosering undgås. Doseringsregimet må ikke overskrides.

Det frarådes at anvende gentamicin til føl og nyfødte dyr.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Ikke til anvendelse hos heste, der producerer kød eller mælk til menneskeligt konsum.

12. SÆRLIGE ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr:

Heste:

Gentamicin vides at være giftigt for nyrerne også i de normalt anvendte doser. Der er desuden enkeltstående beskrivelser af nedsat hørelse (ototoksicitet) med gentamicin. Der er ikke fastlagt en sikkerhedsmargin ved den godkendte dosering. Gentamicin har som sådan en snæver sikkerhedsmargin. Lægemidlet bør derfor kun anvendes på grundlag af den ansvarlige dyrlæges vurdering af fordele og risiko for den enkelte hest under hensyntagen til andre behandlingsmuligheder. For at mindske risikoen for giftig påvirkning af nyrerne skal der sørges for, at dyrene får tilstrækkeligt med vand under behandlingen, og om nødvendigt gives ekstra væske.

Tæt overvågning af heste i behandling med gentamicin anbefales kraftigt. Til overvågningen hører blodprøver vedrørende nyrerne (f.eks. kreatinin og urinstof) og analyse af urinen (f.eks. forholdet gammaglutamyltransferase/kreatinin). Desuden anbefales overvågning af blodkoncentrationerne af gentamicin, da maksimum- og minimumværdierne af koncentrationen af gentamicin i blodplasma kan variere mellem de enkelte dyr. Når overvågning af blodværdier er mulig, bør maksimumkoncentrationen af gentamicin i blodplasma være 16-20 µg/ml.

Særlig forsigtighed bør udvises, når gentamicin indgives sammen med andre lægemidler, der kan være giftige for nyrerne (f.eks. NSAID, furosemid samt andre aminoglykosider).

Sikkerheden af gentamicin er ikke fastlagt hos føl, og der savnes viden om de ekstra virkninger af gentamicin på nyrerne hos føl, navnlig hos nyfødte dyr. Den nuværende viden tyder på, at føl, navnlig nyfødte, har større risiko for giftig påvirkning af nyrerne fra gentamicin end voksne dyr. Hos nyfødte føl adskiller nyrerne sig fra nyrerne hos voksne dyr bl.a. ved langsommere udskillelse af gentamicin. Som sådan er der ikke fastlagt en sikkerhedsmargin hos nyfødte føl. Det frarådes derfor at anvende lægemidlet hos føl.

Når det er muligt, bør lægemidlets anvendelse baseres på følsomhedsbestemmelse af bakterieprøver fra dyret. gentamicin er et smalspektret antibiotikum, der dræber gramnegative bakterier, men er uden virkning på anaerobe bakterier og Mycoplasma. Gentamicin trænger ikke ind i cellerne eller i abscesser. gentamicin mister sin virkning ved tilstedeværelse af nedbrudt væv, lav iltkoncentration og lavt pH.

Doseringen må ikke overskrides. Hvis anvendelsen af lægemidlet ikke sker i henhold til anvisningerne i produktinformationen, kan det øge risikoen for giftpåvirkning af nyrerne og forekomst af gentamicinresistente bakterier.

Særlig forsigtighed anbefales ved brug af gentamicin hos heste, der er gamle eller har feber, giftige bakteriestoffer i blodet (endotoksæmi), blodforgiftning (sepsis) eller for lavt vandindhold (dehydrering).

Drægtighed:

Sikkerheden hos drægtige heste er ukendt. Undersøgelser hos laboratoriedyr har imidlertid vist giftpåvirkning på fosteret. Bør kun anvendes på grundlag af den ansvarlige dyrlæges vurdering af forholdet mellem risici og fordele.