

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τις φαρμακοτεχνικές μορφές, τις περιεκτικότητες των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη και τους αιτούντες/κατόχους της άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία προϊόντος	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος
Αυστρία	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Αυστρία	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ίπποι, πώλοι, βοοειδή, μόσχοι, χοίροι, σκύλοι, γάτες
Βέλγιο	EMDOKA bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Βέλγιο	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ίπποι, βοοειδή, χοίροι, σκύλοι και γάτες
Βέλγιο	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ιρλανδία	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ίπποι (μη τροφοπαραγωγοί ίπποι)
Κροατία	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Κροατία	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, ίπποι (μη τροφοπαραγωγοί), χοίροι, σκύλοι και γάτες
Κροατία	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Κροατία	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι, σκύλοι, γάτες
Τσεχική Δημοκρατία	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Ιταλία	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, πώλοι και χοιρίδια ηλικίας ενός μηνός

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία προϊόντος	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος
Δανία	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ιρλανδία	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ίπποι
Εσθονία	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Εσθονία	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, ίπποι, σείδες
Γερμανία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Γερμανία	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο, γάτες, σκύλοι
Γερμανία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Γερμανία	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο, γάτες, σκύλοι

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία προϊόντος	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος
Γερμανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Γερμανία	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο, γάτες, σκύλοι
Γερμανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Γερμανία	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο, γάτες, σκύλοι
Γερμανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Γερμανία	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο, γάτες, σκύλοι

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία προϊόντος	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος
Γερμανία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Γερμανία	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο, γάτες, σκύλοι
Ισλανδία	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ιρλανδία	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ίπποι
Ιρλανδία	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ιρλανδία	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ίπποι για τους οποίους έχει δηλωθεί ότι δεν προορίζονται για σφαγή και κατανάλωση από τον άνθρωπο.
Λετονία	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Γερμανία	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Γάτες, βοοειδή, σκύλοι, ίπποι
Λετονία	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Βουλγαρία	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι, γάτες, βοοειδή, σκύλοι, ίπποι

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία προϊόντος	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος
Λετονία	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Βέλγιο	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι, βοοειδή, σκύλοι, ίπποι
Λετονία	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Γερμανία	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Χοίροι, γάτες, βοοειδή, σκύλοι, ίπποι
Λιθουανία	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Γερμανία	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Γάτες, σκύλοι, βοοειδή, χοίροι, ίπποι
Λιθουανία	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Γερμανία	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ίπποι, πώλοι, βοοειδή, μόσχοι, χοίροι, χοιρίδια, απογαλακτισμένα χοιρίδια, σκύλοι και γάτες
Λιθουανία	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Κάτω Χώρες	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, μόσχοι, χοίροι, χοιρίδια, ίπποι, γάτες και σκύλοι.
Λιθουανία	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Ισπανία	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkliams, galvijams, kiaulēms, šunims ir katēms	Gentamicin	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, ιπποειδή, χοίροι, σκύλοι και γάτες

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία προϊόντος	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος
Μάλτα	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Ισπανία	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Σκύλοι, γάτες, χοίροι, χοιρίδια, βοοειδή, μόσχοι, ίπποι
Πορτογαλία	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Πορτογαλία	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, ίπποι, σκύλοι και γάτες
Σλοβακία	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Ιταλία	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Θηλάζοντες πώλοι και μόσχοι, κατά τον πρώτο μήνα της ζωής τους
Ισπανία	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Ισπανία	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, βοοειδή, σκύλοι και γάτες
Ισπανία	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Ισπανία	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, βοοειδή, σκύλοι και γάτες
Ισπανία	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Ισπανία	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, βοοειδή, σκύλοι και γάτες

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία προϊόντος	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος
Ισπανία	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ιρλανδία	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ίπποι (μη τροφοπαραγωγοί ίπποι).
Ισπανία	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Ισπανία	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, βοοειδή, σκύλοι και γάτες
Ισπανία	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Ισπανία	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, βοοειδή, σκύλοι και γάτες
Ισπανία	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crt. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Ισπανία	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ίπποι μη προοριζόμενα για κατανάλωση από τον άνθρωπο, σκύλοι, γάτες
Ισπανία	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Ισπανία	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ίπποι, βοοειδή, σκύλοι και γάτες

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία προϊόντος	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος
Ισπανία	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Ισπανία	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, βοοειδή, σκύλοι και γάτες
Ισπανία	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Ισπανία	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, βοοειδή, σκύλοι και γάτες
Ισπανία	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Ισπανία	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, βοοειδή, σκύλοι και γάτες
Ισπανία	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Ισπανία	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, βοοειδή, χοίροι, σκύλοι και γάτες
Ισπανία	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Ισπανία	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, βοοειδή και χοίροι

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών/Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία προϊόντος	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος
Ισπανία	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Ισπανία	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι βάρους έως 250 kg), χοίροι (θηλάζοντα χοιρίδια), ιπποειδή μη προοριζόμενα για κατανάλωση από τον άνθρωπο, σκύλοι και γάτες
Ισπανία	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Ισπανία	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Μη τροφοπαραγωγοί ίπποι, βοοειδή, σκύλοι και γάτες
Σουηδία	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ιρλανδία	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ίπποι
Ηνωμένο Βασίλειο	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ιρλανδία	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ίπποι (μη τροφοπαραγωγοί)

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και των φύλλων οδηγιών χρήσης

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γενταμικίνη υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για χορήγηση σε ίππους (βλ. παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Η γενταμικίνη είναι αμινογλυκοσιδικό αντιβιοτικό που ενδείκνυται για τη θεραπεία ποικίλων βακτηριακών λοιμώξεων. Συνήθως χρησιμοποιείται υπό μορφή θειικού άλατος. Στα κτηνιατρικά φάρμακα, η γενταμικίνη χρησιμοποιείται κυρίως ως ενέσιμο διάλυμα για χοίρους, βοοειδή και ίππους, καθώς και ως πόσιμο διάλυμα για πουλερικά. Επίσης, χρησιμοποιείται και σε φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, συνήθως ως ενέσιμο διάλυμα για ενδομυϊκή χορήγηση. Επί του παρόντος, περιλαμβάνεται στον κατάλογο των απαραίτητων φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση που συνέταξε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ).

Στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης βάσει του άρθρου 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/EK, η Δανία (ως ενδιαφερόμενο κράτος μέλος) υπέβαλε αίτηση για το Genta Equine 10% ενέσιμο διάλυμα για ίππους, που περιέχει τη δραστική ουσία γενταμικίνη, δηλαδή αίτηση για γενόσημο προϊόν. Το προϊόν αναφοράς είναι το Gentaject 10% ενέσιμο διάλυμα για ίππους, το οποίο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ιρλανδία από το 1988 (VPA 10976/2/1, Franklin Pharmaceuticals Ltd). Επειδή το προϊόν αναφοράς έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας μόνο στην Ιρλανδία, για τη συγκεκριμένη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης εφαρμόστηκε η έννοια του ευρωπαϊκού προϊόντος αναφοράς. Κατά τη διάρκεια της εν λόγω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, η Δανία επεσήμανε ότι το αρχικό και τα γενόσημα προϊόντα έχουν διαφορετικές ενδείξεις και δοσολογικά σχήματα.

Η σχετικά χαμηλή εγκεκριμένη δόση και τα παθογόνα-στόχοι του Gentaject 10% ενέσιμο διάλυμα αποτέλεσαν τους λόγους για τους οποίους η Δανία εξέφρασε την ανησυχία της σχετικά με το εάν οι προτεινόμενες ενδείξεις και τα δοσολογικά σχήματα του συγκεκριμένου προϊόντος υποστηρίζονται από επαρκή δεδομένα πρόσφατων επιστημονικών δημοσιεύσεων. Διατυπώθηκαν αμφιβολίες για το εάν το προϊόν είναι αποτελεσματικό στις συγκεκριμένες ενδείξεις και εάν οι χαμηλές εγκεκριμένες δόσεις θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αύξηση του ποσοστού αντοχής των βακτηρίων των ιπποειδών στη γενταμικίνη. Επιπλέον, οι υψηλότερες εγκεκριμένες δόσεις (π.χ. Genta Equine 10% ενέσιμο διάλυμα) ενδεχομένως να θέσουν σε κίνδυνο την ασφάλεια των ζώων-στόχων λόγω της γνωστής νεφροτοξικότητας της γενταμικίνης. Συνεπώς, η χρήση των εν λόγω προϊόντων ενδέχεται να θέσει σε σοβαρό κίνδυνο την υγεία των ζώων υπό την έννοια της έλλειψης αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των ζώων-στόχων. Επιπλέον, η ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής της γενταμικίνης θα μπορούσε να θέσει σε σοβαρό κίνδυνο την υγεία τόσο των ανθρώπων όσο και των ζώων.

Έγινε κατανοητό ότι οι ενδείξεις δεν αφορούν μόνο τα δύο συγκεκριμένα προϊόντα, καθώς και ότι άλλα ενέσιμα κτηνιατρικά προϊόντα που περιέχουν γενταμικίνη για χρήση σε ίππους τα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ έχουν διαφορετικές εγκεκριμένες δόσεις, οι δε ανησυχίες και οι προβληματισμοί αφορούν εξίσου και αυτά τα προϊόντα.

Ως εκ τούτου, στις 14 Φεβρουαρίου 2014, η Δανία υπέβαλε στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων («ο Οργανισμός») κοινοποίηση παραπομπής, δυνάμει του άρθρου 35 της οδηγίας 2001/82/EK, για όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν γενταμικίνη υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για χορήγηση σε ίππους. Ζητήθηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) να εναρμονίσει την(τις) ένδειξη (ενδείξεις) και τα δοσολογικά σχήματα των εν λόγω προϊόντων, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα και, ειδικότερα, τα δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια των ζώων-στόχων.

Οι διαδικασίες παραπομπής βάσει του άρθρου 35 της οδηγίας 2001/82/EK απαιτούν τη διατύπωση σαφούς ερωτήματος στην επιτροπή. Η CVMP επισημαίνει ότι δυνάμει του άρθρου 36 της οδηγίας, είναι υποχρέωσή της να εξετάσει το ζήτημα και να εκδώσει αιτιολογημένη γνώμη εντός καθορισμένου χρονικού διαστήματος. Το αντικείμενο των διαδικασιών παραπομπής περιορίζεται στην αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων. Συνεπώς, εξετάστηκαν μόνο τα επιστημονικά ερωτήματα που τέθηκαν στη CVMP στην κοινοποίηση παραπομπής, τα οποία και αναφέρονται ακολούθως.

Η CVMP επισημαίνει ότι δεν υπάρχει ΑΟΚ για τη γενταμικίνη σε ίππους. Οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που αποτελούν αντικείμενο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής θεωρείται ότι έχουν χορηγηθεί από τις αρμόδιες εθνικές αρχές με βάση το άρθρο 6 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/82/EK. Η ερμηνεία της νομοθεσίας της ΕΕ και η εξέταση της συμμόρφωσης προς τις νομικές διατάξεις του άρθρου 6 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/82/EK δεν εμπίπτουν στην αρμοδιότητα της επιτροπής και, συνεπώς, τα ζητήματα αυτά δεν εξετάζονται κατά την αξιολόγηση της διαδικασίας παραπομπής.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν γενταμικίνη για χρήση σε ίππους έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ για τη θεραπεία διαφόρων ενδείξεων, περιλαμβανομένων ευρέων ενδείξεων όπως λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού, γαστρεντερικές λοιμώξεις και λοιμώξεις της ουρογεννητικής οδού, προκαλούμενες από διάφορα παθογόνα-στόχους. Αυτό οφείλεται κυρίως στην ταχεία βακτηριοκτόνο επίδρασή της έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων για τα οποία οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές είναι ελάχιστες, στη χημική της σταθερότητα και στη συνέργειά της με αντιβιοτικά βήτα λακτάμης. Τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα παρουσιάζουν μεγάλες αποκλίσεις και κυμαίνονται από δόσεις των 2 έως 10 mg/kg σωματικού βάρους ανά χρονικά διαστήματα από 8 έως 24 ώρες επί 3-5 ημέρες.

Τα περισσότερα από τα ενέσιμα προϊόντα για ίππους που περιέχουν γενταμικίνη εγκρίθηκαν αρχικά στις δεκαετίες 1980 και 1990 και (σε σύγκριση με τις σημερινές απαιτήσεις) τα διαθέσιμα δεδομένα για τη στήριξη των ενδείξεων ή των δοσολογικών σχημάτων σε ίππους είναι πολύ περιορισμένα.

Ενδείξεις

Καθώς τα δεδομένα για τη στήριξη όλων των ισχυουσών ενδείξεων σε ίππους είναι πολύ περιορισμένα, κατά την επανεξέταση η CVMP επικεντρώθηκε κυρίως στην αξιολόγηση της υπάρχουσας επιστημονικής βιβλιογραφίας και των δεδομένων ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC).

Η επιτροπή απεφάνθη ότι οι περισσότερες από τις ισχύουσες ευρείες ενδείξεις δεν υποστηρίζονται από δεδομένα. Η έλλειψη δεδομένων και οι περιορισμένες επιστημονικές αποδείξεις μπορούν να υποστηρίξουν μόνο μια ένδειξη, π.χ. «Για τη θεραπεία λοιμώξεων της κατώτερης αναπνευστικής οδού σε ίππους που προκαλούνται από αερόβια αρνητικά κατά Gram βακτήρια ευαίσθητα στη γενταμικίνη». Η ένδειξη αυτή συνάδει με το μοντέλο κατανομής της γενταμικίνης, η οποία κατανέμεται κυρίως στο εξωκυττάριο υγρό.

Η επιτροπή έκρινε ότι για οποιαδήποτε άλλη ένδειξη των ενέσιμων προϊόντων που περιέχουν γενταμικίνη σε ίππους, οι αιτούντες/κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να υποβάλλουν κατάλληλα δεδομένα τα οποία να πληρούν τις επικαιροποιημένες απαιτήσεις.

Δοσολογικό σχήμα

Προς στήριξη του εγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος για το προϊόν που συμπεριληφθήκε στο αντικείμενο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής υποβλήθηκε μία μόνο αποκλειστική μελέτη. Η CVMP έκρινε την εν λόγω μελέτη περιορισμένης αξίας για την αξιολόγησή της. Όλα τα υπόλοιπα δοσολογικά

σχήματα φαίνεται να έχουν εγκριθεί με βάση αναφορές εμπειρογνομόνων, επιστημονικές δημοσιεύσεις και φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον, η γενταμικίνη είναι γνωστή ως μια από τις πλέον νεφροτοξικές αμινογλυκοσίδες, με πολύ στενό περιθώριο ασφάλειας, κάτι το οποίο εγείρει ιδιαίτερη ανησυχία για τα μικρά ζώα, π.χ. πώλοι. Ωστόσο, δεν διενεργήθηκε καμία μελέτη ασφάλειας σε ζώα-στόχους με τεκμηριωμένο επιστημονικό σχεδιασμό, όπως προβλέπεται στην κατευθυντήρια γραμμή 43¹ της VICH για την ασφάλεια των ζώων-στόχων, στην οποία να περιλαμβάνονται τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα και οι οδοί χορήγησης σε ενήλικους ίππους και πώλους, ειδικότερα σε ό,τι αφορά την προκαλούμενη από τη γενταμικίνη νεφροτοξικότητα. Ζητήθηκε η γνώμη της ομάδας εργασίας για τα αντιμικροβιακά (AWP) και της ομάδας εργασίας για την αποτελεσματικότητα (EWP) της CVMP για τις διάφορες πτυχές του ασφαλούς δοσολογικού σχήματος γενταμικίνης σε ίππους.

Σύμφωνα με όλες τις διαθέσιμες αποδείξεις, η CVMP έκρινε ότι η εφάπαξ ημερήσια δόση των 6,6 mg γενταμικίνης/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ενδοφλέβια, συνιστά αποτελεσματική δόση λαμβάνοντας υπόψη τα επιθυμητά φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά ενός εξαρτώμενου από τη συγκέντρωση αντιβιοτικού, ήτοι η αναλογία μέγιστης βέλτιστης συγκέντρωσης στον ορό (C_{max}) προς την MIC της τάξης του 8–10, με την παραδοχή ότι η βακτηριακή MIC είναι ≤ 2 mg/ml. Η CVMP έκρινε ότι η δόση αυτή υποστηρίζεται από την κλινική εμπειρία, λαμβάνοντας υπόψη ότι η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση μειώνει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας σε ενήλικους ίππους (σε σύγκριση με συχνότερες χορηγήσεις την ημέρα), καθώς επίσης και τον κίνδυνο της θεωρητικής έννοιας της αντοχής εκ προσαρμογής.

Συνεπώς, η επιτροπή έκρινε ότι η εφάπαξ δόση των 6,6 mg γενταμικίνης/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ενδοφλέβια μία φορά την ημέρα επί 3-5 διαδοχικές ημέρες, συνιστά αποτελεσματική δόση για ενήλικους ίππους όταν χορηγείται σύμφωνα με την ΠΧΠ.

Ωστόσο, θεωρήθηκε ότι οι πώλοι, ιδιαίτερα δε οι νεογέννητοι, διαφέρουν σημαντικά από τους ενήλικους ίππους τόσο σε ό,τι αφορά το αποτελεσματικό δοσολογικό σχήμα όσο και την ασφάλεια των ζώων-στόχων. Η φαρμακοκινητική της γενταμικίνης μεταβάλλεται σημαντικά κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής ενός πώλου λόγω του ότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της γενταμικίνης είναι δυσκολότερο να επιτευχθούν σε νεογέννητους πώλους και η γενταμικίνη παραμένει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στον οργανισμό, ιδίως στους νεφρούς, σε σύγκριση με ενήλικους ίππους, γεγονός που αυξάνει τις πιθανότητες νεφροτοξικότητας προκαλούμενης από τη γενταμικίνη. Η ασφάλεια των ενέσιμων προϊόντων γενταμικίνης για ίππους δεν θεωρείται αποδεδειγμένη για τους πώλους. Συνεπώς, η χορήγηση του προϊόντος σε πώλους δεν συνιστάται.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν γενταμικίνη για χρήση σε ίππους έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ για τη θεραπεία διαφόρων ενδείξεων, περιλαμβανομένων ευρέων ενδείξεων όπως λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού, γαστρεντερικές λοιμώξεις και λοιμώξεις της ουρογεννητικής οδού, προκαλούμενες από διάφορα παθογόνα-στόχους. Τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα παρουσιάζουν μεγάλες αποκλίσεις και κυμαίνονται από δόσεις των 2 έως 10 mg/kg σωματικού βάρους ανά χρονικά διαστήματα από 8 έως 24 ώρες επί 3-5 ημέρες.

Τα δεδομένα για τη στήριξη του εύρους των ενδείξεων και των δοσολογικών σχημάτων σε ίππους είναι πολύ περιορισμένα και ζητήθηκε από τη CVMP να εξετάσει τα διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να εισηγηθεί επιστημονικά τεκμηριωμένες ενδείξεις και ένα ασφαλές και αποτελεσματικό δοσολογικό σχήμα για τους ίππους.

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

Αξιολόγηση οφέλους

Η γενταμυκίνη χρησιμοποιείται ως πρώτη ή δεύτερη θεραπευτική επιλογή για ίππους σε ποικίλες κλινικές καταστάσεις. Αυτό οφείλεται κυρίως στην ταχεία βακτηριοστατική της δράση έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, στη χημική της σταθερότητα και στη συνέργειά της με αντιβιοτικά βήτα λακτάμης.

Επιπλέον, οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για αρνητικές κατά Gram λοιμώξεις σε ίππους είναι πολύ περιορισμένες και η κλινική εμπειρία έδειξε ότι η γενταμυκίνη είναι αποτελεσματική σε ενήλικους ίππους με την εφάπαξ ημερήσια δόση των 6,6 mg/kg σωματικού βάρους (ενδοφλέβια) επί 3-5 ημέρες.

Τα διαθέσιμα δεδομένα για τη στήριξη των επί του παρόντος εγκεκριμένων ενδείξεων είναι ανεπαρκή. Η CVMP έκρινε ότι η έλλειψη δεδομένων και οι περιορισμένες επιστημονικές αποδείξεις υποστηρίζουν μόνο περιορισμένη ένδειξη, π.χ. «Για τη θεραπεία λοιμώξεων της κατώτερης αναπνευστικής οδού σε ίππους που προκαλούνται από αερόβια αρνητικά κατά Gram βακτήρια ευαίσθητα στη γενταμυκίνη».

Αξιολόγηση κινδύνου

Η νεφροτοξικότητα που μπορεί να προκύψει με τη χορήγηση των θεραπευτικών δόσεων είναι ο βασικός κίνδυνος της γενταμυκίνης για τα ζώα στόχους. Μελέτες για το περιθώριο ασφάλειας των επί του παρόντος εγκεκριμένων δοσολογικών σχημάτων δεν υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ ούτε εντοπίστηκαν στην επιστημονική βιβλιογραφία. Η CVMP εισηγήθηκε ένα δοσολογικό σχήμα για ενήλικους ίππους των 6,6 mg/kg ημερησίως επί 3-5 ημέρες, συνοδευόμενο από έντονες προειδοποιήσεις στη βιβλιογραφία του προϊόντος σχετικά με την έλλειψη δεδομένων ασφάλειας για τα ζώα-στόχους. Η νεφροτοξικότητα αποτελεί ιδιαίτερο παράγοντα ανησυχίας για τους πώλους. Συνεπώς, η CVMP κρίνει ότι δεν μπορεί να προσδιοριστεί κάποιο δοσολογικό σχήμα για τους πώλους και τα επί του παρόντος εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα για τους πώλους πρέπει να διαγραφούν από τις πληροφορίες του προϊόντος, λόγω έλλειψης δεδομένων ασφαλείας για τα ζώα-στόχους, ιδίως σε ό,τι αφορά τη νεφροτοξικότητα.

Η υπερβολική χρήση προϊόντων γενταμυκίνης ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο της θεωρητικής έννοιας της αντοχής εκ προσαρμογής.

Μέτρα διαχείρισης ή περιορισμού του κινδύνου

Τα προϊόντα χρησιμοποιούνται μόνο για την ένδειξη για την οποία η γενταμυκίνη θεωρείται αποτελεσματική βάσει των διαθέσιμων δεδομένων και πληροφοριών.

Το εναρμονισμένο δοσολογικό σχήμα για ενήλικους ίππους που προτείνεται συνάδει με τα επιθυμητά φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά ενός εξαρτώμενου από τη συγκέντρωση αντιβιοτικού και αντανακλά τα διαθέσιμα δεδομένα για ίππους.

Στις πληροφορίες του προϊόντος προστέθηκαν προειδοποιήσεις και συμβουλές για την ασφαλή του χρήση, οι οποίες αντανακλούν την έλλειψη δεδομένων ασφάλειας για τα ζώα στόχους, τους ίππους και τους πώλους.

Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Η CVMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των ενέσιμων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γενταμυκίνη για ίππους είναι θετική για την ακόλουθη ένδειξη:

«Για τη θεραπεία λοιμώξεων της κατώτερης αναπνευστικής οδού σε ίππους που προκαλούνται από αρνητικά κατά Gram βακτήρια ευαίσθητα στη γενταμυκίνη».

Επίσης, η CVMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των ενέσιμων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γενταμυκίνη για ίππους είναι θετική εφόσον η δοσολογία για τους ενήλικους ίππους (με τις κατάλληλες προειδοποιήσεις και συμβουλές σχετικά με τη δοσολογία) διαμορφωθεί ως εξής:

«Εφάπαξ δόση των 6,6 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ενδοφλέβια, μία φορά την ημέρα επί 3-5 διαδοχικές ημέρες.

Για να εξασφαλιστεί η σωστή δοσολογία, το σωματικό βάρος πρέπει να υπολογίζεται με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια ώστε να αποφευχθεί η υποδοσολογία ή η υπερδοσολογία. Το δοσολογικό σχήμα δεν πρέπει να υπερβαίνεται».

Η CVMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των ενέσιμων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γενταμικίνη για ίππους είναι αρνητική για χρήση σε πώλους. Συνεπώς, η χορήγηση του προϊόντος σε πώλους δεν συνιστάται.

Λόγοι για την τροποποίηση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και των φύλλων οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι:

- η CVMP, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, έκρινε ότι η ένδειξη όπως αυτή αναφέρεται στο παράρτημα III είναι τεκμηριωμένη
- η CVMP, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, έκρινε ότι το δοσολογικό σχήμα πρέπει να τροποποιηθεί όπως περιγράφεται στο παράρτημα III
- η CVMP, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, έκρινε ότι όλες οι άλλες ενδείξεις και τα δοσολογικά σχήματα για ίππους πρέπει να διαγραφούν από τις πληροφορίες του προϊόντος
- η CVMP έκρινε ότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράρτημα I), υπό την προϋπόθεση της τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος

Η CVMP εισηγήθηκε τροποποιήσεις των αδειών κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γενταμικίνη υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για ίππους, προκειμένου να τροποποιηθούν οι περιλήψεις των χαρακτηριστικών προϊόντος, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης όπως ορίζεται στο παράρτημα III.

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις των σχετικών παραγράφων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και των φύλλων οδηγιών χρήσης

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

Για τους ίππους, τα εγκεκριμένα είδη ζώων, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η ακόλουθη διατύπωση:

4.1. Είδη ζώων

Ίπποι (μη τροφοπαραγωγοί ίπποι).

4.2. Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Για τη θεραπεία λοιμώξεων της κατώτερης αναπνευστικής οδού σε ίππους που προκαλούνται από αερόβια αρνητικά κατά Gram βακτήρια ευαίσθητα στη γενταμικίνη.

4.3. Αντενδείξεις

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση γνωστής νεφρικής δυσλειτουργίας.

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση γνωστής υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μην υπερβαίνετε το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα.

4.5. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Ίπποι:

Είναι ευρέως γνωστό ότι η γενταμικίνη προκαλεί νεφροτοξικότητα, ακόμα και με τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων. Επίσης, υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές ωτοτοξικότητας με τη γενταμικίνη. Κανένα περιθώριο ασφάλειας δεν έχει τεκμηριωθεί για το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα. Για τον λόγο αυτό, η γενταμικίνη έχει στενό περιθώριο ασφάλειας. Συνεπώς, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά σύμφωνα με την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο χειρούργο για κάθε μεμονωμένο ίππο, λαμβάνοντας υπόψη τις εναλλακτικές διαθέσιμες θεραπείες. Για τον περιορισμό του κινδύνου νεφροτοξικότητας, πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής ενυδάτωση των ζώων που υποβάλλονται σε θεραπεία και, εφόσον απαιτείται, να ξεκινά θεραπεία με χορήγηση υγρών. Συνιστάται θερμά η στενή παρακολούθηση των ίππων που υποβάλλονται σε θεραπεία με γενταμικίνη. Στην παρακολούθηση αυτή περιλαμβάνεται η αξιολόγηση των συναφών νεφρικών παραμέτρων στο αίμα (π.χ. κρεατινίνη και ουρία) και η ανάλυση ούρων (π.χ. αναλογία γάμα γλουταμυλοτρανσφεράσης/κρεατινίνης). Επίσης, συνιστάται η θεραπευτική παρακολούθηση της συγκέντρωσης της γενταμικίνης στο αίμα λόγω των γνωστών αποκλίσεων μεταξύ των ζώων στις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις της γενταμικίνης στο πλάσμα. Στις περιπτώσεις όπου η παρακολούθηση αίματος είναι εφικτή, οι τιμές κορυφής των συγκεντρώσεων της γενταμικίνης στο πλάσμα πρέπει να κυμαίνονται από 16 έως 20 $\mu\text{g/ml}$.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη χορήγηση της γενταμικίνης με άλλα δυνητικά νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (που περιέχουν π.χ. ΜΣΑΦ, φουροσεμίδα και άλλες αμινογλυκοσίδες).

Η ασφάλεια της γενταμικίνης δεν έχει τεκμηριωθεί σε πώλους και η γνώση σχετικά με τις πρόσθετες επιδράσεις της γενταμικίνης στους νεφρούς των πώλων, ιδίως των νεογέννητων, είναι ελλιπής.

Σύμφωνα με τις υπάρχουσες γνώσεις, οι πώλοι, ιδίως οι νεογέννητοι, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο προκαλούμενης από τη γενταμικίνη νεφροτοξικότητας σε σύγκριση με τους ενήλικους ίππους. Οι νεφροί των νεογέννητων πώλων διαφέρουν από αυτούς των ενήλικων ίππων σε ό,τι αφορά τον ρυθμό κάθαρσης της γενταμικίνης, ο οποίος είναι πιο αργός στους πώλους. Για τον λόγο αυτό, δεν έχει τεκμηριωθεί περιθώριο ασφαλείας σε νεογέννητους πώλους. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του προϊόντος σε πώλους.

Στις περιπτώσεις που είναι εφικτό, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται κατόπιν δοκιμών ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώνονται από το ζώο. Η γενταμικίνη είναι ένα στενού εύρους αντιμικροβιακό με βακτηριοστατική δράση έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, χωρίς επίδραση σε αναερόβια βακτήρια και μυκοπλάσματα. Η γενταμικίνη δεν διεισδύει στα κύτταρα ή σε αποστήματα. Η παρουσία

φλεγμονωδών νεκρωμένων ιστών, το χαμηλής περιεκτικότητας σε οξυγόνο περιβάλλον και το χαμηλό pH είναι παράγοντες που αναστέλλουν τη δράση της γενταμικίνης.

Το δοσολογικό σχήμα δεν πρέπει να υπερβαίνεται. Η χρήση του προϊόντος κατά τρόπο διαφορετικό από αυτόν που ορίζεται στις οδηγίες της ΠΧΠ αυξάνει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας και ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης βακτηρίων με αντοχή στη γενταμικίνη.

Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται κατά τη χρήση της γενταμικίνης σε ηλικιωμένους ίππους, ή σε ίππους με πυρετό, ενδοτοξιναιμία, σήψη και αφυδάτωση.

4.7. Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωτοκία

Η ασφάλεια σε ίππους κατά την περίοδο της κυοφορίας είναι άγνωστη. Ωστόσο, μελέτες σε εργαστηριακά ζώα έδειξαν εμβρυϊκή νεφροτοξικότητα. Χρησιμοποιήστε το μόνο σύμφωνα με την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

4.9. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ίπποι:

Για ενδοφλέβια χρήση.

Εφάπαξ δόση των 6,6 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ενδοφλέβια μία φορά την ημέρα επί 3–5 διαδοχικές ημέρες.

Για να εξασφαλιστεί η σωστή δοσολογία, το σωματικό βάρος πρέπει να υπολογίζεται με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια ώστε να αποφευχθεί η υποδοσολογία ή η υπερδοσολογία. Το δοσολογικό σχήμα δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

Η χρήση της γενταμικίνης σε πώλους και νεογνά δεν συνιστάται.

4.11. Χρόνος(οι) αναμονής

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε ίππους οι οποίοι παράγουν κρέας ή γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, γενταμικίνη.

Κωδικός ATCvet: QJ01GB03

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η θειική γενταμικίνη χαρακτηρίζεται από εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση εξόντωση βακτηρίων. Τα ποσοστά εξόντωσης αυξάνονται καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση της γενταμικίνης πάνω από την ελάχιστη συγκέντρωση (MIC) για συγκεκριμένο αρνητικό κατά Gram παθογόνο, με αναλογία μέγιστης βέλτιστης συγκέντρωσης στον ορό (C_{max}) προς την MIC της τάξης του 8–10.

Η θειική γενταμικίνη έχει βακτηριοστατική δράση συνδεδεμένη μη αναστρέψιμα στις υπομονάδες 30S του ριβοσώματος, ενώ δρα μέσω δύο διαφορετικών μηχανισμών. Στον πρώτο μηχανισμό, η γενταμικίνη μπορεί να παρεμβαίνει στον μηχανισμό του ορθού πολυμερισμού και της επιμήκυνσης του αμινοξέος. Ο μηχανισμός αυτός ενεργοποιείται με τις υψηλές συγκεντρώσεις. Ο άλλος μηχανισμός κυριαρχεί στις χαμηλές συγκεντρώσεις όπου τα κωδικόνια των αμινοξέων παρερμηνεύονται από το μεταφορικό RNA με αποτέλεσμα να επηρεάζεται ο μηχανισμός ανάγνωσης και διόρθωσης των σφαλμάτων. Αυτό οδηγεί σε εσφαλμένη αλληλουχία αμινοξέων και αμετάφραστες πρωτεΐνες.

Η ουσία είναι εξαιρετικά πολική και υδρόφιλη, η δε μεταφορά της φαίνεται να συνιστά μια ενεργή διεργασία στενά συνδεδεμένη με τη μεταφορά ηλεκτρονίων, την οξειδωτική φωσφορυλίωση και τις αναπνευστικές κινόνες στην κυτταρική μεμβράνη. Η γενταμικίνη κατανέμεται πρωτίστως στο εξωκυττάριο υγρό. Η γενταμικίνη δεν κατανέμεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Η γενταμικίνη χαρακτηρίζεται ως στενού φάσματος αντιμικροβιακό με βακτηριοστατική δράση έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων (π.χ. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). Η γενταμικίνη δεν επιδρά στα αναερόβια βακτήρια και στα μυκοπλάσματα. Η γενταμικίνη δεν διεισδύει στα κύτταρα ή σε αποστήματα. Η παρουσία φλεγμονωδών νεκρωμένων ιστών, το χαμηλής περιεκτικότητας σε οξυγόνο περιβάλλον και το χαμηλό pH είναι παράγοντες που αναστέλλουν τη δράση της γενταμικίνης. Η

γενταμυκίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη από τους νεφρούς μέσω σπειραματικής διήθησης, σε ποσοστό 85-95% της δόσης.

Υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί με τους οποίους διάφορα στελέχη των βακτηρίων αναπτύσσουν αντοχή στις αμινογλυκοσίδες, όπως στη γενταμυκίνη. Η ενζυμική τροποποίηση είναι η συχνότερη μορφή ανάπτυξης αντοχής στις αμινογλυκοσίδες. Έχουν προσδιορισθεί πάνω από 50 διαφορετικά ένζυμα. Η ενζυμική τροποποίηση έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη υψηλής αντοχής. Τα γονίδια κωδικοποίησης των τροποποιητικών ενζύμων των αμινογλυκοσιδών εντοπίζονται συνήθως σε πλασμίδια και σε μεταθετά στοιχεία.

Υπάρχουν τρεις κλάσεις τροποποιητικών ενζύμων αμινογλυκοσιδών:

1. N-ακετυλοτρανσφεράσες (AAC) - επιταχύνουν την εξαρτώμενη από το ακετυλοσουλένζυμο ακετυλίωση της αμινοομάδας
2. Ο-αδενυλοτρανσφεράσες (ANT) - επιταχύνουν την εξαρτώμενη από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) αδενυλίωση της υδροξυλομάδας
3. Ο-φωσφοτρανσφεράσες (APH) - επιταχύνουν την εξαρτώμενη από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) φωσφορυλίωση της υδροξυλομάδας

Οι άλλοι δύο μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής αφορούν ριβοσωμικές μεταλλάξεις του σημείου σύνδεσης των αμινογλυκοσιδών, την υπομονάδα 30S και τα βακτήρια που μειώνουν τη διαπερατότητα των αμινογλυκοσιδών.

Επισήμανση:

Για τους ίππους, τα εγκεκριμένα είδη ζώων, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η ακόλουθη διατύπωση:

5. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Ίπποι (μη τροφοπαραγωγοί ίπποι).

8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε ίππους οι οποίοι παράγουν κρέας ή γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο.

Φύλλο οδηγιών χρήσης:

Για τους ίππους, τα εγκεκριμένα είδη ζώων, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η ακόλουθη διατύπωση:

4. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Για τη θεραπεία λοιμώξεων της κατώτερης αναπνευστικής οδού σε ίππους που προκαλούνται από αερόβια αρνητικά κατά Gram βακτήρια ευαίσθητα στη γενταμυκίνη.

5. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση γνωστής νεφρικής δυσλειτουργίας.

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση γνωστής υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μην υπερβαίνετε το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα.

7. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Ίπποι (μη τροφοπαραγωγοί ίπποι).

8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ίπποι:

Για ενδοφλέβια χρήση.

Εφάπαξ δόση των 6,6 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ενδοφλέβια μία φορά την ημέρα επί 3–5 διαδοχικές ημέρες.

Για να εξασφαλιστεί η σωστή δοσολογία, το σωματικό βάρος πρέπει να υπολογίζεται με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια ώστε να αποφευχθεί η υποδοσολογία ή η υπερδοσολογία. Το δοσολογικό σχήμα δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

Η χρήση της γενταμικίνης σε πώλους και νεογνά δεν συνιστάται.

10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε ίππους οι οποίοι παράγουν κρέας ή γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο.

12. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

Ειδική προφύλαξη για τη χορήγηση στα ζώα

Ίπποι:

Είναι ευρέως γνωστό ότι η γενταμικίνη προκαλεί νεφροτοξικότητα, ακόμα και με τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων. Επίσης, υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές ωτοτοξικότητας με τη γενταμικίνη. Κανένα περιθώριο ασφάλειας δεν έχει τεκμηριωθεί για το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα. Για τον λόγο αυτό, η γενταμικίνη έχει στενό περιθώριο ασφάλειας. Συνεπώς, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά με βάση την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του υπεύθυνου κτηνιάτρου χειρουργού για κάθε μεμονωμένο ίππο, λαμβάνοντας υπόψη τις εναλλακτικές διαθέσιμες θεραπείες. Για τον περιορισμό του κινδύνου νεφροτοξικότητας, πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής ενυδάτωση των ζώων που υποβάλλονται σε θεραπεία και, εφόσον απαιτείται, να ξεκινά θεραπεία με χορήγηση υγρών. Συνιστάται θερμά η στενή παρακολούθηση των ίππων που υποβάλλονται σε θεραπεία με γενταμικίνη. Στην παρακολούθηση αυτή περιλαμβάνεται η αξιολόγηση των συναφών νεφρικών παραμέτρων στο αίμα (π.χ. κρεατινίνη και ουρία) και η ανάλυση ούρων (π.χ. αναλογία γάμα γλουταμυλοτρανσφεράσης/κρεατινίνης). Επίσης, συνιστάται η θεραπευτική παρακολούθηση της συγκέντρωσης της γενταμικίνης στο αίμα λόγω των γνωστών αποκλίσεων μεταξύ των ζώων στις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις της γενταμικίνης στο πλάσμα. Στις περιπτώσεις όπου η παρακολούθηση αίματος είναι εφικτή, οι τιμές κορυφής των συγκεντρώσεων της γενταμικίνης στο πλάσμα πρέπει να κυμαίνονται από 16 έως 20 μg/ml.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη χορήγηση της γενταμικίνης με άλλα δυνητικά νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (που περιέχουν π.χ. ΜΣΑΦ, φουροσεμίδα και άλλες αμινογλυκοσίδες).

Η ασφάλεια της γενταμικίνης δεν έχει τεκμηριωθεί σε πώλους και η γνώση σχετικά με τις πρόσθετες επιδράσεις της γενταμικίνης στους νεφρούς των πόλων, ιδίως των νεογέννητων, είναι ελλιπής.

Σύμφωνα με τις υπάρχουσες γνώσεις, οι πώλοι, ιδίως οι νεογέννητοι, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο προκαλούμενης από τη γενταμικίνη νεφροτοξικότητας σε σύγκριση με τους ενήλικους ίππους. Οι νεφροί των νεογέννητων πόλων διαφέρουν από αυτούς των ενήλικων ίππων σε ό,τι αφορά τον ρυθμό κάθαρσης της γενταμικίνης, ο οποίος είναι πιο αργός στους πώλους. Για τον λόγο αυτό, δεν έχει τεκμηριωθεί περιθώριο ασφαλείας σε νεογέννητους πώλους. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του προϊόντος σε πώλους.

Στις περιπτώσεις που είναι εφικτό, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται κατόπιν δοκιμών ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώνονται από το ζώο. Η γενταμικίνη είναι ένα στενού φάσματος αντιμικροβιακό με βακτηριοστατική δράση έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, χωρίς επίδραση σε αναερόβια βακτήρια και μυκοπλάσματα. Η γενταμικίνη δεν διεισδύει στα κύτταρα ή σε αποστήματα.

Η παρουσία φλεγμονωδών νεκρωμένων ιστών, το χαμηλό περιεκτικότητα σε οξυγόνο περιβάλλον και το χαμηλό pH είναι παράγοντες που αναστέλλουν τη δράση της γενταμικίνης.

Το δοσολογικό σχήμα δεν πρέπει να υπερβαίνεται. Η χρήση του προϊόντος κατά τρόπο διαφορετικό από αυτόν που ορίζεται στις οδηγίες της ΠΧΠ αυξάνει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας και ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης βακτηρίων με αντοχή στη γενταμικίνη.

Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται κατά τη χρήση της γενταμικίνης σε ηλικιωμένους ίππους, ή σε ίππους με πυρετό, ενδοτοξιναιμία, σήψη και αφυδάτωση.

Κύηση:

Η ασφάλεια σε ίππους κατά την περίοδο της κυοφορίας είναι άγνωστη. Ωστόσο, μελέτες σε εργαστηριακά ζώα έδειξαν εμβρυϊκή νεφροτοξικότητα. Χρησιμοποιήστε το μόνο σύμφωνα με την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.