

I lisa

**Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste,
loomaliikide ja taotlejate / müügiloa hoidjate loetelu
liikmesriikides**

ELi/EMP liikmesriik	Taotleja / müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Süstelahus	Hobused, varsad, veised, vasikad, sead, koerad, kassid
Belgia	EMDOKA bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Süstelahus	Hobused, veised, sead, koerad ja kassid
Belgia	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Iirimaa	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad)
Horvaatia	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Horvaatia	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Süstelahus	Veised, hobused (v.a toiduloomad), sead, koerad ja kassid
Horvaatia	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Horvaatia	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Süstelahus	Veised, sead, hobused, koerad, kassid
Tšehhi Vabariik	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Itaalia	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Süstelahus	Vasikad, varsad ja ühekuused põrsad

ELi/EMP liikmesriik	Taotleja / müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid
Taani	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Iirimaa	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Süstelahus	Hobused
Eesti	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Eesti	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Süstelahus	Veised, hobused, sead
Saksamaa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Saksamaa	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Süstelahus	Veised, sead, hobused (v.a toiduloomad), kassid, koerad
Saksamaa	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Saksamaa	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Süstelahus	Veised, sead, hobused (v.a toiduloomad), kassid, koerad
Saksamaa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksamaa	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Süstelahus	Veised, sead, hobused (v.a toiduloomad), kassid, koerad
Saksamaa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksamaa	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Süstelahus	Veised, sead, hobused (v.a toiduloomad), kassid, koerad

ELi/EMP liikmesriik	Taotleja / müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid
Saksamaa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksamaa	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Süstelahus	Veised, sead, hobused (v.a toiduloomad), kassid, koerad
Saksamaa	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Saksamaa	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Süstelahus	Veised, sead, hobused (v.a toiduloomad), kassid, koerad
Island	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Iirimaa	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Süstelahus	Hobused
Iirimaa	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Iirimaa	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad)
Läti	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Saksamaa	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Süstelahus	Kassid, veised, koerad, hobused
Läti	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaaria	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Süstelahus	Sead, kassid, veised, koerad, hobused

ELi/EMP liikmesriik	Taotleja / müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid
Läti	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgia	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Süstelahus	Sead, veised, koerad, hobused
Läti	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Saksamaa	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Süstelahus	Sead, kassid, veised, koerad, hobused
Leedu	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Saksamaa	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Süstelahus	Kassid, koerad, veised, sead, hobused
Leedu	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Saksamaa	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Süstelahus	Hobused, varsad, veised, vasikad, sead, põrsad, vöördepõrsad, koerad ja kassid
Leedu	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Madalmaad	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Süstelahus	Veised, vasikad, sead, põrsad, hobused, kassid ja koerad
Leedu	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Hispaania	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkliaams, galvijams, kiałéms, šunims ir katéms	Gentamicin	40 mg/ml	Süstelahus	Veislased, hobuslased, sead, koerad ja kassid

ELi/EMP liikmesriik	Taotleja / müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Hispaania	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Süstelahus	Koerad, kassid, sead, põrsad, veised, vasikad, hobused
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	Süstelahus	Veised, hobused, koerad ja kassid
Slovakkia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Itaalia	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Süstelahus	Varsad, vasikad, võõrutamata noorloomad – esimesel elukuul
Hispaania	SUPER S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Hispaania	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad), veised, koerad ja kassid
Hispaania	SUPER S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Hispaania	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad), veised, koerad ja kassid
Hispaania	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Hispaania	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad), veised, koerad ja kassid

ELi/EMP liikmesriik	Taotleja / müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid
Hispaania	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Iirimaa	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad)
Hispaania	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Hispaania	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad), veised, koerad ja kassid
Hispaania	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Hispaania	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad), veised, koerad ja kassid
Hispaania	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Hispaania	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad), kassid, koerad
Hispaania	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Hispaania	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Süstelahus	Hobused, veised, koerad ja kassid

ELi/EMP liikmesriik	Taotleja / müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid
Hispaania	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Hispaania	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad), veised, koerad ja kassid
Hispaania	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Hispaania	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad), veised, koerad ja kassid
Hispaania	MEVET, S.A.U Polígono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Hispaania	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad), veised, koerad ja kassid
Hispaania	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Hispaania	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad), veised, sead, koerad ja kassid
Hispaania	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Hispaania	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad), veised ja sead

ELi/EMP liikmesriik	Taotleja / müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid
Hispaania	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Hispaania	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Süstelahus	Veised (kuni 250 kg vasikad), sead (piimavasikad), hobuslased (v.a toiduloomad), koerad ja kassid
Hispaania	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Hispaania	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad), veised, koerad ja kassid
Rootsi	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Iirimaa	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Süstelahus	Hobune
Ühendkuningriik	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Iirimaa	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Süstelahus	Hobused (v.a toiduloomad)

II lisa

Teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehtede muutmise alused

Gentamütsiini sisaldavate hobustele süstelahusena manustatavate veterinaarravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Gentamütsiin on aminoglükosiidantibiootikum, mis on näidustatud mitmesuguste bakteriaalsete infektsioonide raviks. Tavaliselt kasutatakse seda sulfaatsoolana. Veterinaarmeditsiinis kasutatakse gentamütsiini peamiselt süstelahusena sigadel, veistel ja hobustel ning suukaudse lahusena kodulindudel. Gentamütsiini kasutatakse ka inimtervishoius, tavaliselt intramuskulaarse süstelahusena. Praegu on ravim kantud Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) oluliste inimravimite loetellu.

Taanile kui vastastikuse tunnustamise menetluse asjaomasele liikmesriigile esitati direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 1 alusel taotlus seoses toimeainena gentamütsiini sisaldava ravimiga Genta Equine 10% süstelahus hobustele, st geneerilise ravimi taotlus. Võrdlusravim on Gentaject 10% süstelahus hobustele, millel on Iirimaal müügiluba alates 1988. aastast (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Et võrdlusravim on heaks kiidetud ainult Iirimaal, kohaldati selles vastastikuse tunnustamise menetluses Euroopa võrdlusravimi mõistet. Selles vastastikuse tunnustamise menetluses märkis Taani, et originaalravimi ja geneeriliste ravimite näidustused ja annustamisrežiimid on erinevad.

Gentaject 10% süstelahuse suhteliselt väikese heakskiidetud annuse ja näidustuse sihtpatogeenide tõttu küsis Taani, kas kavandatud näidustusi ja annustamisrežiimi toetavaid andmeid on piisavalt, arvestades viimaste teaduspublikatsioonide tõendeid. Kaheldi, kas ravim on nende näidustuste korral efektiivne ja kas heakskiidetud väikesed annused võivad omakorda suurendada hobustel esinevate bakterite resistentsust gentamütsiini suhtes. Samuti võivad suuremad heakskiidetud annused (nt Genta Equine 10% süstelahus) ohustada sihtloomi gentamütsiini teadaoleva nefrotoksilisuse tõttu. Seega võib nende ravimite kasutamine ohustada loomatervist nii vähese efektiivsuse kui ka sihtloomade ohutuse seisukohast. Lisaks võiks ravimiresistentsuse teke gentamütsiini suhtes ohustada nii inim- kui ka loomatervist.

Mõisteti, et need näidustused esinevad ka teisel ravimitel kui ainult nendel kahel ja teistel Euroopa Liidus heaks kiidetud süstitavate, gentamütsiini sisaldavate hobuseravimite heakskiidetud annused on teistsugused ning tõstatatud küsimused ja probleemid on seotud ka nendega.

Nendel põhjustel tegi Taani 14. veebruaril 2014 Euroopa Raviametile (edaspidi „amet“) direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 kohase esildise kõigi gentamütsiini sisaldavate hobustele manustatavate süstitavate veterinaarravimite kohta. Veterinaarravimite komiteel paluti ühtlustada asjaomaste ravimite näidustus(ed) ja annustamisrežiimid, arvestades olemasolevaid andmeid, eelkõige sihtloomade ohutuse andmeid.

Direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 kohastes esildismenetlustes nõutakse, et komiteele saadetakse selgesti sõnastatud küsimus. Veterinaarravimite komitee märgib, et direktiivi artikli 36 kohaselt on tema ülesanne teemat arutada ja esitada ettenähtud aja jooksul põhjendatud arvamus. Esildismenetluste kohaldamisala piirdub veterinaarravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse hindamisega. Seega arutati üksnes esildises veterinaarravimite komiteele esitatud teaduslikke küsimusi, mida käsitletakse allpool.

Veterinaarravimite komitee märgib, et hobustele ette nähtud gentamütsiini suhtes puudub ravimijääkide piirnorm. Esildismenetluses käsitletavate ravimite müügiload eeldatavasti andnud riiklikud pädevad asutused direktiivi 2001/82/EÜ artikli 6 lõike 3 alusel. Euroopa Liidu õigusaktide

tõlgendamine ja vastavuse hindamine direktiivi artikli 6 lõike 3 sätetega ei ole komitee pädevuses, mispärast neid küsimusi esildismenetluse hindamises ei käsitleta.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Praegu on gentamütsiini sisaldavad hobustel kasutamiseks ette nähtud süstitavad veterinaarravimid Euroopa Liidus näidustatud raviks mitmesugustel näidustustel, sealhulgas üldistel näidustustel, näiteks mitmesuguste sihtpatogeenide põhjustatud hingamisteede, seedetrakti, sugu- ja kuseteede infektsioonid. Põhjuseks on eelkõige ravimi kiire bakteriotsiidne toime gramnegatiivsete bakterite suhtes, mille jaoks on olemas vaid piiratud ravivõimalusi, keemiline stabiilsus ja koostoime beetalaktaam-antibiootikumidega. Heakskiidetud annustamisrežiimid on väga erinevad, varieerudes vahemikus 2–10 mg/kg 8–24-tunnise intervalliga 3–5 päeva.

Enamik hobustele ette nähtud gentamütsiini sisaldavaid süsteravimeid kiideti esmakordselt heaks 1980. ja 1990. aastatel ning (võrreldes praeguste nõuetega) on olemas ainult väga piiratud andmed, mis toetavad näidustusi või annustamisrežiime hobustel.

Näidustused

Et olemas on ainult väga piiratud andmed, mis toetavad kõiki praeguseid näidustusi hobustel, keskendus veterinaarravimite komitee läbivaatamises peamiselt praegusele teaduskirjandusele ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) andmetele.

Komitee järeldas, et andmed ei toeta enamikku praegustest üldistest näidustustest. Vähesed andmed ja piiratud teaduslikud tõendid toetaksid üksnes kitsast näidustust, st „gentamütsiini suhtes tundlike gramnegatiivsete bakterite põhjustatud alumiste hingamisteede infektsioonide ravi hobustel“. See näidustus on kooskõlas gentamütsiini jaotumisega, mis toimub peamiselt rakuvälises vedelikus.

Komitee leidis, et gentamütsiini sisaldavate süsteravimite kõigi teiste näidustuste kohta hobustel peavad taotlejad / müügiloo hoidjad esitama asjakohaseid andmeid, järgides ajakohaseid nõudeid.

Annustamisrežiim

Esitati ainult üks esildise kohaldamisalasse kuuluva ravimi heakskiidetud annustamisrežiimi kinnitamise ravimiuuring. Veterinaarravimite komitee pidas seda uuringut oma hindamise jaoks väheväärtuslikuks. Näib, et kõik teised annustamisrežiimid on heaks kiidetud eksperdiaruannete, teaduslike publikatsioonidele ning farmakokineetika ja farmakodünaamika omaduste alusel. Lisaks on gentamütsiin teadaolevalt üks kõige nefrotoksilisemaid, väga väikese ohutusvaruga aminoglükosiide, mis on eriti probleemne noorloomade, st varssade puhul. Ei ole korraldatud ühtki täiskasvanud hobustel ja varssadel heaks kiidetud annustamisrežiimi ja manustamisviisi, eelkõige aga gentamütsiinist tingitud nefrotoksilisust hõlmavat sihtloomade ohutuse uuringut, kus kasutatakse teadusliku uuringu põhjendatud ülesehitust, nagu soovitatakse veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH) suunises 43¹ sihtloomade ohutuse kohta. Hobustele gentamütsiini ohutu annustamise mitme aspekti üle konsulteeriti veterinaarravimite komitee antimikroobsete ainete töörühma (AWP) ja efektiivsuse töörühmaga (EWP).

Tuginedes olemasolevatele tõenditele, leidis veterinaarravimite komitee, et ühekordne intravenoossne ööpäevane annus 6,6 mg gentamütsiini kehamassi kg kohta on efektiivne annus, arvestades kontsentratsioonist sõltuva antibiootikumi soovitud farmakokineetika ja farmakodünaamika omadusi, st maksimaalse seerumikontsentratsiooni (C_{max}) ja MIC-väärtuse optimaalset suhet 8–10, ja eeldades,

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

et bakteriaalne MIC on ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$. Veterinaarravimite komitee arvates toetab seda annust kliiniline kogemus, kuivõrd ühekordne ööpäevane annus vähendaks nefrotoksilisuse riski täiskasvanud hobustel (võrreldes sagedama manustamisega) ja ka kohanduva resistentsuse teoreetilist riski.

Komitee järeldas seepärast, et intravenoosne üksikannus 6,6 mg gentamütsiini kehamassi kg kohta üks kord ööpäevas 3–5 järjestikusel päeval on täiskasvanud hobustel efektiivne annus, kui ravimit kasutatakse ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt.

Samas mõõndi, et varssadel, eelkõige vastsündinud varssadel on efektiivne annustusrežiim ja sihtlooma ohutus oluliselt teistsugused kui täiskasvanud hobustel. Gentamütsiini farmakokineetika muutub varsa 2 esimese elunädala jooksul oluliselt: võrreldes täiskasvanud loomadega on vastsündinud varssadel gentamütsiini plasmakontsentratsioon raskem saavutada ja gentamütsiin püsib kauem organismis, eelkõige neerudes, millega kaasneb suurema tõenäosusega gentamütsiinist tingitud nefrotoksilisus. Komitee arvates ei ole tõestatud gentamütsiini sisaldavate hobustele ettenähtud süsteravimite sihtlooma ohutus kasutamiseks varssadel. Sel põhjusel ei soovitata ravimit kasutada varssadel.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Praegu on gentamütsiini sisaldavad hobustel kasutamiseks ette nähtud süstitavad veterinaarravimid Euroopa Liidus näidustatud raviks mitmesugustel näidustustel, sealhulgas üldistel näidustustel, näiteks mitmesuguste sihtpatogeenide põhjustatud hingamisteede, seedetrakti, sugu- ja kuseteede infektsioonid. Heakskiidetud annustamisrežiimid on väga erinevad, varieerudes vahemikus 2–10 mg/kg 8–24-tunnise intervalliga 3–5 päeva.

Näidustusi ja annustamisrežiime toetavaid andmeid on väga vähe. Veterinaarravimite komiteel paluti olemasolevad andmed läbi vaadata ja anda soovitus teaduslikult põhjendatud näidustuste ning ohutu ja efektiivse annustamisrežiimi kohta hobustel.

Kasulikkuse hindamine

Gentamütsiini kasutatakse esimese või teise valiku ravimina mitme kliinilise seisundi raviks hobustel. Põhjuseks on eelkõige ravimi kiire bakteriotsiidne toime gramnegatiivsete bakterite suhtes, keemiline stabiilsus ja koostoime beetalaktaam-antibiootikumidega.

Ka on hobuste gramnegatiivsete infektsioonide olemasolevad ravivõimalused piiratud ning kliiniline kogemus on näidanud, et gentamütsiin on täiskasvanud hobustel efektiivne ööpäevases ühekordses annuses 6,6 mg kehamassi kg kohta (intravenoosselt) 3–5 päeva vältel.

Praegu heaks kiidetud näidustuste toetuseks kättesaadavad andmed on ebapiisavad.

Veterinaarravimite komitee arvates toetaksid vähesed andmed ja piiratud teaduslikud tõendid üksnes kitsast näidustust, st „gentamütsiini suhtes tundlike gramnegatiivsete bakterite põhjustatud alumiste hingamisteede infektsioonide ravi hobustel“.

Riskide hindamine

Terapeutiliste annuste korral on gentamütsiini põhirisk sihtloomale nefrotoksilisus. Praegu heaks kiidetud annustamisrežiimide ohutusvaru kohta korraldatud uuringuid ei esitanud ei müügiloa hoidjad ega leidnud neid ka teaduskirjandusest. Veterinaarravimite komitee soovitas täiskasvanud hobustele annustamisrežiimi 6,6 mg/kg üks kord ööpäevas 3–5 päeva, millega kaasneb ravimiteabes tungiv hoiatus sihtlooma ohutuse andmete puudumise kohta. Nefrotoksilisus on probleem eelkõige varssadel. Veterinaarravimite komitee on seepärast seisukohal, et sihtlooma ohutuse, eelkõige nefrotoksilisuse andmete puudumise tõttu ei saa varssadele annustamisrežiimi kindlaks määrata ning praegu heaks kiidetud annustamisrežiimid varssadele tuleb ravimiteabest kustutada.

Gentamütsiini sisaldavate ravimite liigne kasutamine võib suurendada teoreetilist kohanduva resistentsuse riski.

Riskijuhtimise või riskide vähendamise meetmed

Ravimite kasutamine on piiratud näidustusega, mille korral peetakse gentamütsiini kättesaadavate andmete ja teabe põhjal efektiivseks.

Täiskasvanud hobustel kasutamiseks pakutakse välja ühtlustatud annustamisrežiim, mis vastab kontsentratsioonist sõltuva antibiootikumi soovitud farmakokineetika ja farmakodünaamika omadustele ning kajastab olemasolevaid andmeid kasutamisest hobustel.

Ravimiteabesse lisatakse hoiatuslaused ja ohutu kasutamise nõuanded, mis kajastavad sihtlooma ohutuse andmete puudumist hobustel ja varssadel.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine

Veterinaarravimite komitee leidis, et gentamütsiini sisaldavate süstitavate veterinaarravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne järgmise näidustuse korral:

„gentamütsiini suhtes tundlike gramnegatiivsete bakterite põhjustatud alumiste hingamisteede infektsioonide ravi hobustel“.

Samuti pidas veterinaarravimite komitee gentamütsiini sisaldavate süstitavate veterinaarravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu positiivseks, kui annustamist täiskasvanud hobustele muudetakse järgmiselt (koos asjakohaste hoiatuste ja annustamisnõuannetega):

„intravenoosne üksikannus 6,6 mg kehamassi kg kohta üks kord ööpäevas 3–5 järjestikusel päeval.

Õige annuse tagamiseks tuleb võimalikult täpselt määrata kehamass, et vältida ala- või üleannustamist. Annustamisrežiimis määratud annust ei tohi ületada.“

Veterinaarravimite komitee leidis, et gentamütsiini sisaldavate süstitavate veterinaarravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on varssadel kasutamiseks negatiivne. Sel põhjusel ei soovitata ravimit kasutada varssadel.

Ravimi omaduste kokkuvõtete, mürgistuse ja pakendi infolehtede muutmise alused

Arvestades, et

- olemasolevatele andmetele tuginedes leidis veterinaarravimite komitee, et III lisa esitatud näidustus on põhjendatud;
- olemasolevatele andmetele tuginedes leidis veterinaarravimite komitee, et annustamisrežiimi tuleb muuta, nagu on kirjeldatud III lisa;
- olemasolevatele andmetele tuginedes leidis veterinaarravimite komitee, et kõik teised näidustused ja annustamisrežiimid hobustel tuleb ravimiteabest kustutada;
- veterinaarravimite komitee leidis, et veterinaarravimite kasulikkuse ja riski üldine tasakaal on positiivne (vt I lisa), kuid ravimiteavet tuleb muuta,

soovitas veterinaarravimite komitee muuta hobustele süstelahusena manustatavate gentamütsiini sisaldavate veterinaarravimite müügilube, et muuta ravimi omaduste kokkuvõtteid, mürgistust ja pakendi infolehti, nagu on esitatud III lisa.

III lisa

**Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe
asjakohaste lõikude muudatused**

Ravimi omaduste kokkuvõte

Seoses hobuse kui juba heaks kiidetud loomaliigiga tuleb kasutada alljärgnevat sõnastust:

4.1. Loomaliigid

Hobused (v.a toiduloomad).

4.2. Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Gentamütsiini suhtes tundlike gramnegatiivsete bakterite põhjustatud alumiste hingamisteede infektsioonide ravi hobustel.

4.3. Vastunäidustused

Mitte kasutada neerufunktsiooni teadaoleva häire korral.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abivainete suhtes.

Mitte ületada ettenähtud annust.

4.5. Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Hobused:

Gentamütsiin võib teadaolevalt põhjustada nefrotoksilisust isegi terapeutilistes annustes. Teatatud on ka üksikutest gentamütsiiniga seotud ototoksilisuse juhtudest. Heakskiidetud annustamisrežiimil puudub kindlaksmääratud ohutusvaru. Seega on gentamütsiini ohutusvaru väike. Ravimit tuleb seepärast kasutada ainult kasulikkuse ja riski hinnangu alusel, mille on andnud vastutav veterinaararst eraldi iga hobuse kohta, arvestades muid võimalikke ravimeetodeid.

Nefrotoksilisuse riski vähendamiseks tuleb tagada ravitavate loomade piisav hüdratsioon ja vajaduse korral tuleb kasutada vedelikravi.

Tungivalt on soovitatav gentamütsiiniga ravitavaid hobuseid jälgida. Jälgimine hõlmab vere asjakohaste neerunäitajate hindamist (nt kreatiniin ja uurea) ja uriinianalüüsi (nt gammaglutamüültransferaasi ja kreatiniini suhe). Samuti on soovitatav jälgida ravi ajal gentamütsiini kontsentratsiooni veres suurimate ja väikseimate plasmakontsentratsioonide teadaoleva varieeruvuse tõttu üksikisenditel. Kui on võimalik jälgida verenäitajaid, on gentamütsiini suurima plasmakontsentratsiooni sihtväärtus ligikaudu 16–20 µg/ml.

Eriti ettevaatlik tuleb olla, kui gentamütsiini manustatakse koos teiste potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimitega (sisaldavad nt mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, furosemiidi ja teisi aminoglükosiide).

Varssadel ei ole gentamütsiini ohutus tõestatud ja puuduvad andmed gentamütsiini muude toimete kohta varssade, eelkõige vastsündinud varssade neerudele. Praeguste teadmiste kohaselt on varssadel, eelkõige vastsündinud varssadel gentamütsiinist tingitud nefrotoksilisuse risk suurem kui täiskasvanud hobustel. Vastsündinud varsa ja täiskasvanud hobuse neerude üks erinevus on gentamütsiini aeglasem kliirens varssadel. Seega ei ole vastsündinud varssadel ohutusvaru kindlaks määratud. Sel põhjusel ei soovitata kasutada ravimit varssadel.

Kui võimalik, peab ravimi kasutamine põhinema loomalt eraldatud bakterite antimikroobse tundlikkuse määramisel. Gentamütsiin on kitsa spektriga gramnegatiivne bakteritsiidne antimikroobikum, millel ei ole toimet anaeroobsetele bakteritele ja mükoplasmadele. Gentamütsiin ei läbista rakke ega tungi abstsessidesse. Gentamütsiini toime lakkab kokkupuutel põletikujääkidega ning hapnikuvaeses ja madala pH-ga keskkonnas.

Annustamisrežiimis määratud annust ei tohi ületada. Ravimi omaduste kokkuvõtte juhistest kõrvalekalduv kasutamine võib suurendada nefrotoksilisuse riski ja gentamütsiini suhtes resistentsete bakterite levimust.

Soovitatav on olla eriti ettevaatlik gentamütsiini kasutamisel vanadel hobustel või palaviku, endotokseemia, sepsise ja dehüdratsiooniga hobustel.

4.7. Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Ohutus tiinetel hobustel on tundmatu. Samas on laboriloomadega uuringutes esinenud nefrotoksilisust loote suhtes. Kasutada ainult vastutava loomaarsti antud kasulikkuse ja riski hinnangu alusel.

4.9. Annustamine ja manustamisviis

Hobused:

intravenoosne.

Intravenoosne üksikannus 6,6 mg kehamassi kg kohta üks kord ööpäevas 3–5 järjestikusel päeval.

Õige annuse tagamiseks tuleb võimalikult täpselt määrata kehamass, et vältida ala- või üleannustamist. Annustamisrežiimis määratud annust ei tohi ületada.

Gentamütsiini kasutamine varssadel ja vastsündinud varssadel ei ole soovitatav.

4.11. Keeluaeg (-ajad)

Ei tohi kasutada hobustel, kelle liha või piima tarvitatakse inimtoiduks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: süsteemne antibakteriaalne aine, gentamütsiin.

ATCvet kood: QJ01GB03

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Gentamütsiinsulfaadil on kontsentratsioonist sõltuvad baktereid hävitavad omadused. Bakteritsiidne efektiivsus suureneb, kui gentamütsiini kontsentratsioon suureneb üle gramnegatiivse patogeeni korral kehtiva minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC); optimaalse maksimaalse seerumikontsentratsiooni (C_{max}) ja MIC-väärtuse suhe on 8–10.

Gentamütsiinsulfaadi bakteritsiidne toime põhineb pöördumatul seandumisel ribosoomide 30S-allüksustega. Toime avaldub kahe mehhanismi kaudu. Ühe mehhanismi puhul võib gentamütsiin häirida aminohappe õiget polümerisatsiooni ja pikenemist. See mehhanism toimib suurtel kontsentratsioonidel. Teise mehhanismi puhul, mis valdab väikestel kontsentratsioonidel, loeb tRNA aminohapete koodoneid valesti ja parandusmehhanism on häiritud. See põhjustab aminohapete vale järjestuse ja nonsenss-alkude tekke.

Aine on väga polaarne, hüdrofiilne ja transport näib olevat aktiivne protsess, mis on tihedalt seotud elektronide transpordi, oksüdatiivse fosforüülimise ja rakumembraani respiratoorsete kioonidega.

Gentamütsiin levib peamiselt rakuvälise vedeliku kaudu. Gentamütsiin ei levi seljaajuvedelikku.

Gentamütsiini peetakse kitsa spektriga gramnegatiivseks bakteritsiidseks antimikroobikumiks (nt *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). Gentamütsiinil ei ole toimet anaeroobsetele bakteritele ja mükoplasmadele. Gentamütsiin ei läbista rakke ega tungi abstsessidesse. Gentamütsiini toime lakkab kokkupuutel põletikujääkidega ning hapnikuvaeses ja madala pH-ga keskkonnas. Gentamütsiin eritub muutumatuna neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni teel annusest 85–95% ulatuses.

Eri bakteritüvedel on mitme mehhanismi alusel tekkinud resistentsus aminoglükosiidide, näiteks gentamütsiini suhtes. Kõige tavalisem aminoglükosiidse resistentsuse liik on ensümaatilise modifikatsioon. Kindlaks on tehtud üle 50 ensüümi. Ensümaatilise modifikatsiooniga kaasneb tugev resistentsus. Aminoglükosiidi modifitseerivate ensüümide kodeerivaid gene leidub tavaliselt plasmiididel ja transposoonidel.

Aminoglükosiidi modifitseerivaid ensüüme on kolme liiki:

1. N-atsetüültransferaasid (AAC) – katalüüsivad aminorühma atsetüül-koensüüm A-st sõltuvat atsetüülimist.
2. O-adenüültransferaasid (ANT) – katalüüsivad hüdroksüülrühma ATP-sõltuvat adenüülatsiooni.
3. O-fosfotransferaasid (APH) – katalüüsivad hüdroksüülrühma ATP-sõltuvat fosforüülimist.

Kaks muud resistentsuse mehhanismi on seotud aminoglükosiidide seandumiskoha ribosomaalsete mutatsioonide, 30S-allüksuse ja aminoglükosiidide permeaablust vähendavate bakteritega.

Märgistus

Seoses hobuse kui juba heaks kiidetud loomaliigiga tuleb kasutada alljärgnevat sõnastust:

5. LOOMALIIGID

Hobused (v.a toiduloomad).

8. KEELUAEG

Ei tohi kasutada hobustel, kelle liha või piima tarvitatakse inimtoiduks.

Pakendi infoleht:

Seoses hobuse kui juba heaks kiidetud loomaliigiga tuleb kasutada alljärgnevat sõnastust:

4. NÄIDUSTUSED

Gentamütsiini suhtes tundlike gramnegatiivsete bakterite põhjustatud alumiste hingamisteede infektsioonide ravi hobustel.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada neerufunktsiooni teadaoleva häire korral.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abiainetega suhtes.

Mitte ületada ettenähtud annust.

7. LOOMALIIGID

Hobused (v.a toiduloomad).

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Hobused:

intravenoosne.

Intravenoosne üksikannus 6,6 mg kehamassi kg kohta üks kord ööpäevas 3–5 järjestikusel päeval.

Õige annuse tagamiseks tuleb võimalikult täpselt määrata kehamass, et vältida ala- või üleannustamist. Annustamisrežiimis määratud annust ei tohi ületada.

Gentamütsiini kasutamine varssadel ja vastsündinud varssadel ei ole soovitatav.

10. KEELUAEG

Ei tohi kasutada hobustel, kelle liha või piima tarvitatakse inimtoiduks.

12. ERIHOIATUSED

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Hobused:

Gentamütsiin võib teadaolevalt põhjustada nefrotoksilisust isegi terapeutilistes annustes. Teatatud on ka üksikutest gentamütsiiniga seotud ototoksilisuse juhtudest. Heakskiidetud annustamisrežiimil puudub kindlaksmääratud ohutusvaru. Seega on gentamütsiini ohutusvaru väike. Ravimit tuleb seepärast kasutada ainult kasulikkuse ja riski hinnangu alusel, mille on andnud vastutav veterinaararst eraldi iga hobuse kohta, arvestades muid võimalikke ravimeetodeid.

Nefrotoksilisuse riski vähendamiseks tuleb tagada ravitavate loomade piisav hüdratsioon ja vajaduse korral tuleb kasutada vedelikravi.

Tungivalt on soovitatav gentamütsiiniga ravitavaid hobuseid jälgida. Jälgimine hõlmab vere asjakohaste neerunäitajate hindamist (nt kreatiniin ja urea) ja uriinianalüüsi (nt gammaglutamüültransferaasi ja kreatiniini suhe). Samuti on soovitatav jälgida ravi ajal gentamütsiini kontsentratsiooni veres suurimate ja väikseimate plasmakontsentratsioonide teadaoleva varieeruvuse tõttu üksikisenditel. Kui on võimalik jälgida verenäitajaid, on gentamütsiini suurima plasmakontsentratsiooni sihtväärtus ligikaudu 16–20 µg/ml.

Eriti ettevaatlik tuleb olla, kui gentamütsiini manustatakse koos teiste potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimitega (sisaldavad nt mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, furosemiidi ja teisi aminoglükosiide).

Varssadel ei ole gentamütsiini ohutus tõestatud ja puuduvad andmed gentamütsiini muude toimete kohta varssade, eelkõige vastsündinud varssade neerudele. Praeguste teadmiste kohaselt on varssadel, eelkõige vastsündinud varssadel gentamütsiinist tingitud nefrotoksilisuse risk suurem kui täiskasvanud hobustel. Vastsündinud varsa ja täiskasvanud hobuse neerude üks erinevus on gentamütsiini aeglasem kliirens varssadel. Seega ei ole vastsündinud varssadel ohutusvaru kindlaks määratud. Sel põhjusel ei soovitata kasutada ravimit varssadel.

Kui võimalik, peab ravimi kasutamine põhinema loomalt eraldatud bakterite antimikroobse tundlikkuse määramisel. Gentamütsiin on kitsa spektriga gramnegatiivne bakteritsiidne antimikroobikum, millel ei ole toimet anaeroobsetele bakteritele ja mükoplasmadele. Gentamütsiin ei läbista rakke ega tungi abstsessidesse. Gentamütsiini toime lakkab kokkupuutel põletikujääkidega ning hapnikuvaeses ja madala pH-ga keskkonnas.

Annustamisrežiimis määratud annust ei tohi ületada. Ravimi omaduste kokkuvõtte juhistest kõrvalekalduv kasutamine võib suurendada nefrotoksilisuse riski ja gentamütsiini suhtes resistentsete bakterite levimust.

Soovitatav on olla eriti ettevaatlik gentamütsiini kasutamisel vanadel hobustel või palaviku, endotokseemia, sepsise ja dehüdratsiooniga hobustel.

Tiinus:

Ohutus tiinetel hobustel on tundmatu. Samas on laboriloomadega uuringutes esinenud nefrotoksilisust loote suhtes. Kasutada ainult vastutava loomaarsti antud kasulikkuse ja riski hinnangu alusel.