

## **Liite I**

**Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista ja myyntiluvan hakijoista/haltijoista jäsenvaltioissa**

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit
Itävalta	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Itävalta	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektioneste, liuos	Hevoset, varsat, naudat, vasikat, siat, koirat, kissat
Belgia	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Hevoset, naudat, siat, koirat ja kissat
Belgia	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanti	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Hevoset (muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoset)
Kroatia	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Kroatia	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injektioneste, liuos	Naudat, hevoset (muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät), siat, koirat ja kissat
Kroatia	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Kroatia	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injektioneste, liuos	Naudat, siat, hevoset, koirat, kissat
Tšekki	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Italia	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injektioneste, liuos	Vasikat, varsat ja porsaas yhdessä kuukauden iästä lukien

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit
Tanska	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanti	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Hevoset
Viro	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Viro	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Naudat, hevoset, siat
Saksa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Saksa	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Naudat, siat, hevoset, joita ei ilmoituksen mukaan teurasteta ihmisravinnoksi, kissat, koirat
Saksa	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Saksa	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektioneste, liuos	Naudat, siat, hevoset, joita ei ilmoituksen mukaan teurasteta ihmisravinnoksi, kissat, koirat
Saksa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksa	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektioneste, liuos	Naudat, siat, hevoset, joita ei ilmoituksen mukaan teurasteta ihmisravinnoksi, kissat, koirat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit
Saksa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksa	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektioneste, liuos	Naudat, siat, hevoset, joita ei ilmoituksen mukaan teurasteta ihmisravinnoksi, kissat, koirat
Saksa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksa	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektioneste, liuos	Naudat, siat, hevoset, joita ei ilmoituksen mukaan teurasteta ihmisravinnoksi, kissat, koirat
Saksa	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Saksa	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektioneste, liuos	Naudat, siat, hevoset, joita ei ilmoituksen mukaan teurasteta ihmisravinnoksi, kissat, koirat
Islanti	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanti	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Hevoset
Irlanti	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanti	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Hevoset, joita ei ilmoituksen mukaan teurasteta ihmisravinnoksi
Latvia	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Saksa	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Kissat, naudat, koirat, hevoset

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit
Latvia	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Siat, kissat, naudat, koirat, hevoset
Latvia	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgia	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Siat, naudat, koirat, hevoset
Latvia	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Saksa	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Injektioneste, liuos	Siat, kissat, naudat, koirat, hevoset
Liettua	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Saksa	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Kissat, koirat, naudat, siat, hevoset
Liettua	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Saksa	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Injektioneste, liuos	Hevoset, varsat, naudat, vasikat, siat, porsaat, vieroitettut porsaat, koirat ja kissat
Liettua	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Alankomaat	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Naudat, vasikat, siat, porsaat, hevoset, kissat ja koirat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit
Liettua	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Espanja	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkliams, galvijams, kiaulēms, šunims ir katēms	Gentamicin	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nautaeläimet, hevoseläimet, siat, koirat ja kissat
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Espanja	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Koirat, kissat, siat, porsaas, naudat, vasikat, hevoseet
Portugali	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugali	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Naudat, hevoseet, koirat ja kissat
Slovakia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Italia	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injektioneste, liuos	Varsat, vasikat, imeväiset - ensimmäinen elinkuukausi
Espanja	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Espanja	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoseet, naudat, koirat ja kissat
Espanja	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Espanja	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Injektioneste, liuos	Muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoseet, naudat, koirat ja kissat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit
Espanja	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Espanja	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektioneste, liuos	Muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoset, naudat, koirat ja kissat
Espanja	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanti	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Hevoset (muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoset)
Espanja	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Espanja	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoset, naudat, koirat ja kissat
Espanja	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus 43206 Tarragona Espanja	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoset, naudat, koirat ja kissat
Espanja	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Espanja	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Injektioneste, liuos	Muut kuin ihmisravinnoksi tarkoitetut hevoseläimet, koirat, kissat
Espanja	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Espanja	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Injektioneste, liuos	Hevoset, naudat, koirat ja kissat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit
Espanja	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Espanja	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoset, naudat, koirat ja kissat
Espanja	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Espanja	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injektioneste, liuos	Muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoset, naudat, koirat ja kissat
Espanja	MEVET, S.A.U Polígono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Espanja	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoset, naudat, koirat ja kissat
Espanja	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Espanja	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoset, naudat, siat, koirat ja kissat
Espanja	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Espanja	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoset, naudat ja siat



Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit
Espanja	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Espanja	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Naudat (vasikat, joiden paino on enintään 250 kg), siat (imevät porsaas), muut kuin ihmisravinnoksi tarkoitettut hevoseläimet, koirat ja kissat
Espanja	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Espanja	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektioneste, liuos	Muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoseet, naudat, koirat ja kissat
Ruotsi	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanti	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Hevoseet
Yhdistynyt kuningaskunta	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanti	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Injektioneste, liuos	Hevoseet (muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät)

## **Liite II**

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet  
valmisteyhteenvetojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja  
pakkausselosteiden muuttamiselle**

# **Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee gentamisiinia sisältäviä eläinlääkkeitä, jotka annetaan injektionesteenä, liuksena hevosille (ks. liite I)**

## **1. Johdanto**

Gentamisiini on aminoglykosidien ryhmään kuuluva antibiootti, jolla hoidetaan erilaisia bakteeri-infektioita. Sitä käytetään yleensä sulfaattisuolana. Eläinlääketieteessä gentamisiinia käytetään lähinnä sioille, naudoille ja hevosille annettavana injektio- ja suun kautta annettavana oraali- ja paikallislääkkeenä. Sitä käytetään myös ihmislääketieteessä, yleensä lihaksensisäisesti annettavana injektio- ja suun kautta annettavana paikallislääkkeenä. Gentamisiini kuuluu Maailman terveysjärjestön (WHO) olennaisten ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden luetteloon.

Hevosille tarkoitettua 10-prosenttista Genta Equine -injektio- ja suun kautta annettavana paikallislääkkeenä, jonka vaikuttava aine on gentamisiini, koskeva hakemus toimitettiin keskinäisen tunnustamisen menettelyssä Tanskalle, joka on asianomainen jäsenvaltio. Oikeusperustana oli direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohta (geneeristä lääkettä koskeva hakemus). Vertailuvalmiste on hevosille tarkoitettu 10-prosenttinen Gentaject-injektio- ja suun kautta annettavana paikallislääkkeenä, joka hyväksyttiin Irlannissa vuonna 1988 (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Koska vertailuvalmiste on hyväksytty ainoastaan Irlannissa, tässä tunnustamisen menettelyssä on sovellettu eurooppalaisen vertailuvalmisteen käsitettä. Tanska totesi tunnustamisen menettelyn aikana, että alkuperäisvalmisteen ja geneeristen valmisteen käyttöaiheet ja annostusohjelmat poikkeavat toisistaan.

Tanska esitti 10-prosenttisen Gentaject-injektio- ja suun kautta annettavana paikallislääkkeenä, jonka vaikuttava aine on gentamisiini, koskevan hakemuksen suhteellisen pienen hyväksytyt annoksen ja kohdepatogeenien vuoksi huolensa siitä, onko valmistelle ehdotettujen käyttöaiheiden ja annostusohjelman tueksi riittävästi tietoa, kun otetaan huomioon uusista tieteellisistä julkaisuista saatu näyttö. Kyseenalaista oli, onko valmiste tehokas kyseisissä käyttöaiheissa ja voivatko hyväksytyt pienet annokset lisätä hevosilla esiintyvien bakteerien resistenssiä gentamisiinille. Lisäksi hyväksytyt suuremmat annokset (esim. 10-prosenttinen Genta Equine -injektio- ja suun kautta annettavana paikallislääkkeenä) voivat aiheuttaa uhan kohde-eläinlajien terveydelle gentamisiinin tunnetun munuaistoksisuuden vuoksi. Siksi näiden valmisteen käyttö voi aiheuttaa vakavan uhan eläinten terveydelle puutteellisen tehon vuoksi sekä kohde-eläinlajien turvallisuudelle. Lisäksi mikrobilääkeresistenssin kehittyminen gentamisiinia kohtaan aiheuttaisi vakavan uhan ihmisten ja eläinten terveydelle.

Katsottiin, että kyseiset käyttöaiheet eivät koskisi ainoastaan näitä kahta valmistetta. Huolenaiheet koskisivat yhtä lailla muita EU:ssa hyväksytyjä hevosille tarkoitettuja injektio- ja suun kautta annettavana paikallislääkkeitä, jotka sisältävät gentamisiinia ja joille on hyväksytty eri annokset.

Siksi Tanska lähetti 14. helmikuuta 2014 Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukaisen ilmoituksen menettelystä, joka koskee kaikkia gentamisiinia sisältäviä eläinlääkkeitä, jotka annetaan injektio- ja suun kautta annettavana paikallislääkkeenä hevosille. Eläinlääkekomiteaa (CVMP) pyydettiin yhtenäistämään näiden valmisteen käyttöaiheet ja annostusohjelmat käytettävissä olevien tietojen ja erityisesti kohde-eläinlajien turvallisuuteen liittyvien tietojen perusteella.

Direktiivin 2001/82/EY 35 artiklaan perustuvissa lausuntopyyntömenettelyissä komitean käsiteltäväksi saatettava kysymys on muotoiltava selkeästi. Eläinlääkekomitea toteaa, että direktiivin 36 artiklan mukaan sen velvollisuutena on käsitellä asia ja antaa perusteltu lausunto asianmukaisessa määräajassa. Lausuntopyyntömenettelyt koskevat ainoastaan eläinlääkkeiden laadun, turvallisuuden ja tehon arviointia. Siksi vain niitä tieteellisiä kysymyksiä, joita eläinlääkekomitealle esitettiin lausuntopyyntömenettelyssä, on tarkasteltu ja niitä käsitellään jäljempänä.

Eläinlääkekomitea toteaa, että hevosille annettavalle gentamisiinille ei ole määritetty enimmäisjäämäpitoisuutta. Tämän lausuntopyyntömenettelyn piiriin kuuluvien valmisteiden myyntiluvat ovat oletetusti kansallisten toimivaltaisten viranomaisten direktiivin 2001/82/EY 6 artiklan 3 kohdan perusteella myöntämiä. Komitean toimivaltuuksiin ei kuulu EU:n lainsäädännön tulkinta ja direktiivin 6 artiklan 3 kohdan säännösten noudattamisen arviointi, joten näitä kysymyksiä ei käsitellä lausuntopyyntömenettelyn arvioinnissa.

## **2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu**

Nykyiset hevosille tarkoitetut injektoitavat eläinlääkkeet, jotka sisältävät gentamisiinia, on hyväksytty EU:ssa erilaisiin käyttöaiheisiin. Osa käyttöaiheista on laajoja, kuten eri patogeenien aiheuttamat hengitysteiden, maha-suolikanavan sekä virtsa- ja sukupuolielinten infektiot. Tämä johtuu lähinnä siitä, että gentamisiini tappaa nopeasti gramnegatiivisia bakteereja, joita vastaan on vain vähän hoitovaihtoehtoja, sekä gentamisiinin kemiallisesta stabiilisuudesta ja synergisestä vaikutuksesta beetalaktaamiantibioottien kanssa. Hyväksytyissä annostusohjelmissa on isoja eroja. Annos on 2–10 mg painokiloa kohden 8–24 tunnin välein 3–5 päivän ajan.

Suurin osa hevosille tarkoitetuista injektoitavista valmisteista, jotka sisältävät gentamisiinia, hyväksyttiin 1980- ja 1990-luvulla, ja hevosia koskevien käyttöaiheiden ja annostelun tueksi on saatavissa nykyvaatimuksiin nähden hyvin vähän tietoa.

### ***Käyttöaiheet***

Koska kaikkia nykyisiä käyttöaiheita tukevia tietoja on vähän, eläinlääkekomitea keskittyi arvioimaan nykyistä tieteellistä kirjallisuutta ja tietoja pienimmästä bakteerien kasvun estävästä lääkepitoisuudesta (MIC).

Komitea totesi, että tiedot eivät tue suurinta osaa nykyisistä laajoista käyttöaiheista. Puutteelliset tiedot ja vähäiset tieteelliset todisteet tukisivat vain rajattua käyttöaihetta, gentamisiinille herkkien aerobisten gramnegatiivisten bakteereiden aiheuttamien hevosten alahengitysteiden infektioiden hoitoa. Tämä käyttöaihe vastaa sitä, että gentamisiini jakautuu lähinnä solunulkoiseen nestetiltaan.

Komitea katsoi, että nykyvaatimusten mukaan hakijoiden tai myyntiluvan haltijoiden olisi toimitettava asianmukaista tietoa hevosille tarkoitettujen gentamisiinia sisältävien injektoitavien valmisteiden kaikista muista käyttöaiheista.

### ***Annostusohjelma***

Vain yksi teollisoikeuden alainen tutkimus toimitettiin tämän menettelyn piiriin kuuluvan valmisteeseen hyväksytyyn annostusohjelman tueksi. Eläinlääkekomitea ei pitänyt tätä tutkimusta kovin hyödyllisenä arvioinnin kannalta. Kaikki muut annostusohjelmat on ilmeisesti hyväksytty asiantuntijalausuntojen, tieteellisten julkaisujen ja farmakokineettisten tai farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella. Lisäksi gentamisiini on tunnetusti munuaistoksisimpia aminoglykosideja, ja sen turvallisuusmarginaali on hyvin kapea, millä on merkitystä varsinkin nuorten eläinten kuten varsojen kannalta. Kohde-eläinlajien turvallisuuteen liittyviä tutkimuksia, joilla on vahvistettu tieteellinen tutkimusastelma ja jotka kattaisivat täysikasvuisten hevosten ja varsojen hyväksytyt annostusohjelmat ja antoreitit, ei ole kuitenkaan tehty VICH:n antaman kohde-eläinlajien turvallisuutta koskevan ohjeen 43<sup>1</sup> suositusten mukaisesti. Eläinlääkekomitean mikrobilääkkeiden työryhmää (AWP) ja tehokkuuden työryhmää (EWP) kuultiin useista gentamisiinin turvalliseen hevosten annostusohjelmaan liittyvistä kysymyksistä.

---

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

Eläinlääkekomitea katsoi kaikkien saatavissa olevien todisteiden perusteella, että laskimoon annettu kerta-annos 6,6 mg gentamisiinia päivässä on tehokas annos, kun otetaan huomioon pitoisuudesta riippuvaisen antibiootin toivotut farmakokineettiset/farmakodynaamiset ominaisuudet, kuten optimaalinen enimmäispitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ )/MIC-suhde on 8–10, kun bakteerin MIC on oletetusti  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ . Eläinlääkekomitea katsoi, että kliiniset kokemukset tukevat tätä annosta, kun kerta-annos kerran päivässä pienentäisi täysikasvuisten hevosten munuaistoksisuuden riskiä (verrattuna tiheämpään annosteluun) sekä teoreettisen adaptiivisen resistenssin riskiä.

Siksi komitea totesi, että 6,6 mg gentamisiinia painokiloa kohden kerta-annoksena kerran päivässä laskimoon 3–5 peräkkäisen päivän ajan on tehokas annostus täysikasvuisille hevosille valmisteyhteenvedon mukaisesti annettuna.

Varsat ja varsinkin vastasyntyneet varsat poikkesivat kuitenkin merkittävistä täysikasvuisista hevosista annostuksen ja kohde-eläinlajin turvallisuuden osalta. Gentamisiinin farmakokinetiikka muuttuu merkittävästi varsan kahden ensimmäisen elinviikon aikana. Gentamisiinin pitoisuuksia plasmassa on vaikeampi saavuttaa vastasyntyneillä varsoilla, ja gentamisiini säilyy elimistössä ja varsinkin munuaisissa pidempään kuin täysikasvuisilla hevosilla, mikä lisää gentamisiinin aiheuttaman munuaistoksisuuden todennäköisyyttä. Hevosille tarkoitettujen injektoitavien gentamisiinivalmisteiden turvallisuutta kohde-eläimillä ei ole osoitettu varsojen osalta. Siksi näitä valmisteita ei ole suositeltavaa käyttää varsoilla.

### 3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Nykyiset hevosille tarkoitetut injektoitavat eläinlääkkeet, jotka sisältävät gentamisiinia, on hyväksytty EU:ssa erilaisiin käyttöaiheisiin. Osa käyttöaiheista on laajoja, kuten eri patogeenien aiheuttamat hengitysteiden, maha-suolikanavan sekä virtsa- ja sukupuolielinten infektiot. Hyväksytyissä annostusohjelmissä on isoja eroja. Annos on 2–10 mg painokiloa kohden 8–24 tunnin välein 3–5 päivän ajan.

Eri käyttöaiheiden ja annostusohjelmien tueksi on hyvin vähän tietoja, ja lääkevalmistekomiteaa pyydettiin tarkastelemaan käytettävissä olevia tietoja ja suosittelemaan tieteellisesti perusteltuja käyttöaiheita sekä tehokasta annostusohjelmaa hevosille.

#### Hyödyn arviointi

Gentamisiiniä käytetään hevosten useiden kliinisten tilojen ensi- ja toissijaisena hoitovaihtoehtona. Tämä johtuu lähinnä siitä, että gentamisiini tappaa nopeasti gramnegatiivisia bakteereja sekä gentamisiinin kemiallisesta stabiiliudesta ja synergisestä vaikutuksesta beetalaktaamiantibioottien kanssa.

Lisäksi hevosten gramnegatiivisten infektioiden hoitoon soveltuvia vaihtoehtoja on vähän, ja kliininen kokemus on osoittanut, että gentamisiini on tehokas täysikasvuisilla hevosilla, kun kerta-annoksena kerran päivässä annetaan 6,6 mg gentamisiiniä painokiloa kohden laskimoon 3–5 päivän ajan.

Nykyisten hyväksytyjen käyttöaiheiden tueksi ei ole riittävästi tietoa. Eläinlääkekomitea katsoi, että puutteelliset tiedot ja vähäiset tieteelliset todisteet tukisivat vain rajattua käyttöaihetta, kuten gentamisiinille herkkien aerobisten gramnegatiivisten bakteereiden aiheuttamien hevosten alahengitysteiden infektioiden hoitoa.

#### Riskinarviointi

Munuaistoksisuus on tärkein gentamisiinin aiheuttama riski kohde-eläinlajeille hoitoannoksilla. Myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet tutkimuksia nykyisten hyväksytyjen annostusohjelmien turvallisuusmarginaalista, eikä sellaisia löytynyt myöskään tieteellisestä kirjallisuudesta.

Eläinlääkekomitea suosittelee täysikasvuisten hevosten annostusohjelmaksi 6,6 mg gentamisiinia painokiloa kohden 3–5 peräkkäisen päivän ajan sekä tuotetietoihin painokkaita varoituksia sen turvallisuutta kohde-eläinlajeille koskevien tietojen puutteesta. Munuaistoksisuus on erityisen huolestuttavaa varsoilla. Siksi eläinlääkekomitea katsoo, että varsoille ei voida määrittää annostusohjelmaa ja että nykyiset varsoille hyväksytyt annostusohjelmat on poistettava tuotetiedoista, sillä tiedot gentamisiinin turvallisuudesta kohde-eläimille ja etenkin sen munuaistoksisuudesta ovat puutteelliset.

Gentamisiinivalmisteiden liiallinen käyttö voi lisätä teoreettisen adaptiivisen resistenssin riskiä.

### **Riskinhallinta ja riskinhallintatoimenpiteet**

Valmisteiden käyttö on rajoitettu käyttöaiheeseen, jossa gentamisiinia pidetään tehokkaana käytettävissä olevien tietojen perusteella.

Täysikasvuisille hevosille ehdotetaan yhtenäistettyä annostusohjelmaa, joka vastaa pitoisuudesta riippuvaisen antibiootin toivottuja farmakokineettisiä/farmakodynaamisia ominaisuuksia ja saatavilla olevia tietoja hevosista.

Tuotetietoihin on lisätty varoituksia ja turvallista käyttöä koskevia ohjeita hevosia ja varsoja koskevien turvallisuustietojen puutteen vuoksi.

### **Hyöty-riskisuhteen arviointi**

Eläinlääkekomitea katsoi, että hevosille tarkoitettujen injektoitavien eläinlääkkeiden, jotka sisältävät gentamisiinia, hyöty-riskisuhde on myönteinen seuraavassa käyttöaiheessa:

”gentamisiinille herkkien gramnegatiivisten bakteereiden aiheuttamien hevosten alahengitysteiden infektioiden hoito”.

Eläinlääkekomitea katsoi myös, että hevosille tarkoitettujen gentamisiinia sisältävien injektoitavien eläinlääkkeiden hyöty-riskisuhde on myönteinen, kun täysikasvuisten hevosten annostus muutetaan seuraavasti (ja asianmukaiset annostusta koskevat varoitukset ja ohjeet lisätään):

”6,6 mg gentamisiinia painokiloa kohden kerta-annoksena kerran päivässä laskimoon 3–5 peräkkäisen päivän ajan.

Eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti, jotta ali- ja yliannostus voidaan välttää. Annostusohjelmaa ei saa ylittää.”

Eläinlääkekomitea katsoi, että hevosille tarkoitettujen injektoitavien eläinlääkkeiden, jotka sisältävät gentamisiinia, hyöty-riskisuhde on kielteinen varsoilla. Siksi näitä valmisteita ei ole suositeltavaa käyttää varsoilla.

## Perusteet valmisteyhteenvetojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- Eläinlääkekomitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että liitteessä III mainittu käyttöaihe oli perusteltu.
- Eläinlääkekomitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että annostusohjelmaa on muutettava vastaamaan liitteessä III kuvattua annostusohjelmaa.
- Eläinlääkekomitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että kaikki muut hevosia koskevat käyttöaiheet ja annostusohjelmat on poistettava tuotetiedoista.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että asianomaisten eläinlääkkeiden (ks. liite I) hyöty-riskisuhde on myönteinen edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään muutoksia.

Eläinlääkekomitea suositteli gentamisiinia sisältävien eläinlääkkeiden, jotka annetaan injektioliuksena hevosille, myyntilupien muuttamista siten, että valmisteyhteenvetoihin, myyntipäällyksmerkintöihin ja pakkausselosteisiin tehdään liitteessä III esitetyt muutokset.

## **Liite III**

**Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset**



# Valmisteyhteenvedo

Hyväksytystä kohde-eläinlajista eli hevosista käytetään seuraavaa sanamuotoa:

## 4.1. Kohde-eläinlaji(t)

Hevoset (muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoset).

## 4.2. Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Gentamisiinille herkkien aerobisten gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamien hevosen alahengitysteiden infektioiden hoito.

## 4.3. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää, jos eläimellä on munuaisten vajaatoiminta.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Ehdotettua annostusohjelmaa ei saa ylittää.

## 4.5. Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

### Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Hevoset:

Gentamisiinin tiedetään aiheuttavan munuaistoksisuutta myös hoitoannoksilla. Gentamisiinin yhteydessä on tehty yksittäisiä ilmoituksia sisäkorvatoksisuudesta. Hyväksytylle annostusohjelmalle ei ole määritetty turvallisuusmarginaalia. Gentamisiinin turvallisuusmarginaali on kapea. Siksi eläinlääkärin on arvioitava hyöty-riskisuhde jokaisen hevosen kohdalla ja huomioitava vaihtoehdot käytettävissä olevat hoitomuodot.

Munuaistoksisuuden riskin vuoksi hoitoa saavien eläinten riittävä nesteytys on varmistettava ja nestehoito on aloitettava tarvittaessa.

Gentamisiinihoitoa saavien hevosten tiivis seuranta on hyvin suositeltavaa. Seurantaan kuuluu asianmukaisten munuaisparametrien seuranta veressä (esim. kreatiniini ja urea) ja virtsa-analyysi (esim. gammaglutamyyli transferaasi/kreatiniinisuhde). Gentamisiinipitoisuuden seuranta veressä suositellaan myös, sillä gentamisiinin alimmat pitoisuudet ja huippupitoisuudet plasmassa vaihtelevat tunnetusti eläimittäin. Jos veren seuranta voidaan toteuttaa, gentamisiinin tavoitepitoisuus plasmassa on noin 16–20 µg/ml.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun gentamisiinin kanssa käytetään muita munuaistoksisuuden riskin aiheuttavia lääkevalmisteita (esimerkiksi tulehduskipulääkkeitä, furosemidia ja muita aminoglykosideja).

Gentamisiinin turvallisuutta ei ole osoitettu varsoilla, eikä gentamisiinin lisävaikutuksia varsojen ja erityisesti vastasyntyneiden munuaisiin tunneta. Nykytiedon mukaan varsoilla ja erityisesti vastasyntyneillä on suurempi gentamisiinin aiheuttaman munuaistoksisuuden riski kuin täysikasvuissa hevosilla. Vastasyntyneiden varsojen ja täysikasvuisten hevosten erona on esimerkiksi se, että gentamisiin poistuu varsojen elimistöstä hitaammin. Lisäksi vastasyntyneille varsoille ei ole määritetty turvallisuusmarginaalia. Siksi valmisteiden käyttö varsoilla ei ole suositeltavaa.

Valmisteiden käytön on perustuttava eläimestä eristetyn bakteerin herkkyystestiin, mikäli mahdollista. Gentamisiin on mikrobilääke, joka tehoaa gramnegatiivisiin bakteereihin ja jolla on kapea kirjo, eikä se vaikuta anaerobisiin bakteereihin ja mykoplasmoihin. Gentamisiin ei tunkeudu solujen sisälle tai märkäpesäkkeisiin. Se ei tehoa, jos kudoksissa on tulehduksen aiheuttamia vaurioita tai jos ympäristön happipitoisuus ja pH ovat matalia.

Annostusohjelmaa ei saa ylittää. Valmisteiden valmisteyhteenvedon ohjeiden vastainen käyttö lisää munuaistoksisuuden riskiä ja saattaa lisätä gentamisiinille resistenttien bakteerien yleisyyttä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun gentamisiinia käytetään vanhoilla hevosilla tai silloin, kun hevosella on kuume, endotoksemia, sepsis tai nestevajaus.

#### 4.7. Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana

Turvallisuus tiineillä hevosilla ei ole tiedossa. Laboratorioeläimillä tehdyistä kokeista on kuitenkin saatu näyttöä sikiön munuaistoksisuudesta. Valmisteen käytön on perustuttava hoidosta vastaavan eläinlääkärin hyöty-riskisuhteen arviointiin.

#### 4.9. Annostus ja antotapa

Hevoset:

Laskimoon.

6,6 mg gentamisiinia painokiloa kohden kerta-annoksena kerran päivässä laskimoon 3–5 peräkkäisen päivän ajan.

Eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti, jotta ali- ja yliannostus voidaan välttää.

Annostusohjelmaa ei saa ylittää.

Gentamisiinin käyttö varsoilla ja vastasyntyneillä ei ole suositeltavaa.

#### 4.11. Varoaika

Ei saa käyttää hevosilla, joiden lihaa tai maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiseen käyttöön tarkoitetut mikrobilääkkeet, gentamisiini.

ATCvet-koodi: QJ01GB03

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Gentamisiinisulfaattilla on pitoisuudesta riippuvaisia bakteereja tappavia ominaisuuksia. Bakteerien tuhoutuminen lisääntyy, kun gentamisiinin pitoisuus ylittää gramnegatiivisen patogeenin pienimmän bakteerien kasvun estävän lääkepitoisuuden (MIC). Optimaalinen enimmäispitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ )/MIC-suhde on 8–10.

Gentamisiinisulfaatin bakterisidinen vaikutus perustuu siihen, että se kiinnittyy pysyvästi 30S-ribosomin alaysiköihin. Sillä on kaksi erilaista vaikutusmekanismia. Yksi mekanismi on, että gentamisiini voi vaikuttaa aminohappojen polymerisaatioon ja pidentymiseen. Tätä tapahtuu, kun pitoisuus on suuri. Toista vaikutusmekanismia esiintyy, kun pitoisuus on pieni. Siinä tRNA lukee aminohapon kodonit väärin ja korjausluku heikentyy. Tämä aiheuttaa aminohappojen virheellistä sekvensointia ja proteiinien pysäytysmutaatioita.

Aine on erittäin polaarinen ja hydrofiilinen, ja kuljetus on aktiivinen prosessi, joka liittyy läheisesti elektroninsiirtoon, oksidatiiviseen fosforylaatioon ja solukalvon respiratorisiin kinoneihin. Gentamisiini jakautuu lähinnä solunulkoisiin nesteisiin. Gentamisiini ei jakaudu selkäydinnesteeseen.

Gentamisiini on kapeakirjoinen mikrobilääke, joka tehoaa gramnegatiivisiin bakteereihin (kuten *E. coli*, *Proteus* ja *Pseudomonas*). Gentamisiini ei vaikuta anaerobisiin bakteereihin ja mykoplasmoihin.

Gentamysiini ei tunkeudu solujen sisälle tai märkäpesäkkeisiin. Gentamisiini ei tehoa, jos kudoksissa on tulehduksen aiheuttamia vaurioita tai jos ympäristön happipitoisuus ja pH ovat matalia. 85–95 prosenttia gentamisiiniannoksesta poistuu muuttumattomana munuaisten kautta glomerulussuodatuksen kautta.

Eri bakteerikannat ovat kehittäneet useilla mekanismeilla resistenssin aminoglykosideja, kuten gentamisiiniä, kohtaan. Entsymaattinen muutos on yleisin aminoglykosidiresistenssin tyyppi. Yli 50 erilaista entsyymiä on tunnistettu. Entsymaattinen muutos aiheuttaa korkea-asteista resistenssiä. Aminoglykosidia muuntavia entsyymejä koodaavia geenejä esiintyy yleensä plasmideissa ja transposoneissa.

Aminoglykosidia muuntavia entsyymejä on kolmea tyyppiä:

1. N-asetyyliitransferaasi (AAC) – katalysoi aminoryhmän asetyylikoentsyymistä riippuvaista asetylaatiota
2. O-adenyyliitransferaasi (ANT) – katalysoi hydroksyyliiryhmän ATP-riippuvaista adenylaatiota
3. O-fosfotransferaasi (APH) – katalysoi hydroksyyliiryhmän ATP-riippuvaista fosforylaatiota.

Kaksi muuta resistenssin kehittymismekanismia ovat aminoglykosidien kiinnityskohdan eli 30S-ribosomin alayksikön ribosomimutaatiot ja aminoglykosidien läpäisevyyttä heikentävät bakteerit.

## Myyntipäällysmerkinnät:

Hyväksytystä kohde-eläinlajista eli hevosista käytetään seuraavaa sanamuotoa:

### 5. KOHDE-ELÄINLAJI (T)

Hevoset (muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoset).

### 8. VAROAIKA

Ei saa käyttää hevosilla, joiden lihaa tai maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

## Pakkausseloste:

Hyväksytystä kohde-eläinlajista eli hevosista käytetään seuraavaa sanamuotoa:

### 4. KÄYTTÖAIHEET

Gentamisiinille herkkien aerobisten gramnegatiivisten bakteereiden aiheuttamien hevosen alahengitysteiden infektioiden hoito.

### 5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Ehdotettua annostusohjelmaa ei saa ylittää.

### 7. KOHDE-ELÄINLAJI (T)

Hevoset (muut kuin elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävät hevoset).

### 8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEI TTAIN

Hevoset:

Laskimoon.

6,6 mg gentamisiinia painokiloa kohden kerta-annoksena kerran päivässä laskimoon 3–5 peräkkäisen päivän ajan.

Eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti ali- ja yliannostuksen välttämiseksi.

Annostusohjelmaa ei saa ylittää.

Gentamisiinin käyttö varsoilla ja vastasyntyneillä ei ole suositeltavaa.

### 10. VAROAIKA

Ei saa käyttää hevosilla, joiden lihaa tai maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

## 12. ERITYISVAROITUKSET

### Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Hevoset:

Gentamisiin tiedetään aiheuttavan munuaistoksisuutta myös hoitoannoksilla. Gentamisiin yhteydessä on tehty yksittäisiä ilmoituksia sisäkorvatoksisuudesta. Hyväksytylle annostusohjelmalle ei ole määritetty turvallisuusmarginaalia. Gentamisiin turvallisuusmarginaali on kapea. Siksi eläinlääkärin on arvioitava hyöty-riskisuhde jokaisen hevosen kohdalla ja otettava huomioon vaihtoehtoiset käytettävissä olevat hoitomuodot.

Munuaistoksisuuden riskin vuoksi hoitoa saavien eläinten riittävä nesteytys on varmistettava ja nestehoito on aloitettava tarvittaessa.

Gentamisiinhoitoa saavien hevosten tiivis seuranta on hyvin suositeltavaa. Seurantaan kuuluu asianmukaisten munuaisparametrien seuranta veressä (esim. kreatiniini ja urea) ja virtsa-analyysi (esim. gammaglutamyyli transferaasi/kreatiniinisuhde). Gentamisiinipitoisuuden seuranta veressä suositellaan myös, sillä gentamisiin alimmat pitoisuudet ja huippupitoisuudet plasmassa vaihtelevat tunnetusti eläimittäin. Jos veren seuranta voidaan toteuttaa, gentamisiin tavoitepitoisuus plasmassa on noin 16–20 µg/ml.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun gentamisiin kanssa käytetään muita munuaistoksisuuden riskin aiheuttavia lääkevalmisteita (esimerkiksi tulehduskipulääkkeitä, furosemidia ja muita aminoglykosidejä).

Gentamisiin turvallisuutta ei ole osoitettu varsoilla eikä sen lisävaikutuksia varsojen ja erityisesti vastasyntyneiden munuasiin tunneta. Nykytiedon mukaan varsoilla ja erityisesti vastasyntyneillä on suurempi gentamisiin aiheuttaman munuaistoksisuuden riski kuin täysikasvuissa hevosilla.

Vastasyntyneiden varsojen ja täysikasvuisten hevosten erona on esimerkiksi se, että gentamisiin poistuu varsojen elimistöstä hitaammin. Lisäksi vastasyntyneille varsoille ei ole määritetty turvallisuusmarginaalia. Siksi valmisteen käyttö varsoilla ei ole suositeltavaa.

Valmisteen käytön on perustuttava eläimestä eristetyn bakteerin herkkyydestiin, mikäli mahdollista. Gentamisiin on mikrobilääke, joka tehoaa gramnegatiivisiin bakteereihin ja jolla on kapea kirjo, eikä se vaikuta anaerobisiin bakteereihin ja mykoplasmoihin. Gentamisiin ei tunkeudu solujen sisälle tai märkäpesäkkeisiin. Gentamisiin ei tehoa, jos kudoksissa on tulehduksen aiheuttamia vaurioita tai jos ympäristön happipitoisuus ja pH ovat matalia.

Annostusohjelmaa ei saa ylittää. Valmisteen valmisteyhteenvedon ohjeiden vastainen käyttö lisää munuaistoksisuuden riskiä ja saattaa lisätä gentamisiinille resistenttien bakteerien yleisyyttä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun gentamisiinä käytetään vanhoilla hevosilla tai jos hevosella on kuume, endotoksemia, sepsis tai nestevajaustila.

### Tiineys:

Turvallisuus tiineillä hevosilla ei ole tiedossa. Laboratorioeläimillä tehdyistä kokeista on kuitenkin saatu näyttöä sikiön munuaistoksisuudesta. Valmisteen käytön on perustuttava hoidosta vastaavan eläinlääkärin hyöty-riskisuhteen arviointiin.