

Viðauki I

Listi yfir nöfn, lyfjaform, styrkleika á dýralyfjum, dýrategundir, umsækjendur/markaðsleyfishafa í aðildarríkjunum

Aðildarríki ESB/EES	Umsækjandi/handhafi markaðsleyfis	Lyfjanafn	INN	Styrkur	Lyfjaform	Dýrategundir
Austurríki	Vana GmbH Wolfgang Schmäzl Gasse 6 1020 Wien Austurríki	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, folald, nautgripir, kálfur, svín, hundur, köttur
Belgía	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgíu	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, nautgripir, svín, hundar og kettir
Belgía	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írlandi	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross (ekki til manneldis)
Króatía	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 4810000 Zagreb Króatíu	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir, hross (ekki til manneldis), svín, hundar og kettir
Króatía	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Króatíu	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir, svín, hross, hundar, kettir
Tékkland	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Ítalíu	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Stungulyf, lausn	Kálfar, folöld og grísir við eins mánaðar aldur
Danmörk	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írlandi	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross

Aðildarríki ESB/EES	Umsækjandi/handhafi markaðsleyfis	Lyfjanafn	INN	Styrkur	Lyfjaform	Dýrategundir
Eistland	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Eistland	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir, hross, svín
Þýskaland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Þýskalandi	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir, svín, hross yfirlýst sem ekki ætlað til slátrunar fyrir manneldi, köttur, hundur
Þýskaland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Þýskalandi	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir, svín, hross yfirlýst sem ekki ætlað til slátrunar fyrir manneldi, köttur, hundur
Þýskaland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Þýskalandi	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir, svín, hross yfirlýst sem ekki ætlað til slátrunar fyrir manneldi, köttur, hundur
Þýskaland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Þýskalandi	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir, svín, hross yfirlýst sem ekki ætlað til slátrunar fyrir manneldi, köttur, hundur
Þýskaland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Þýskalandi	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir, svín, hross yfirlýst sem ekki ætlað til slátrunar fyrir manneldi, köttur, hundur

Aðildarríki ESB/EES	Umsækjandi/handhafi markaðsleyfis	Lyfjanafn	INN	Styrkur	Lyfjaform	Dýrategundir
Þýskaland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Þýskalandi	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir, svín, hross yfirlýst sem ekki ætlað til slátrunar fyrir manneldi, köttur, hundur
Ísland	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írlandi	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross
Írland	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írlandi	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross yfirlýst sem ekki ætluð til slátrunar fyrir manneldi.
Lettland	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Þýskalandi	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Kettir, nautgripir, hundar, hross
Lettland	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Búlgaríu	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín, kettir, nautgripir, hundar, hross
Lettland	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgíu	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín, nautgripir, hundar, hross
Lettland	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Þýskalandi	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Stungulyf, lausn	Svín, kettir, nautgripir, hundar, hross

Aðildarríki ESB/EES	Umsækjandi/handhafi markaðsleyfis	Lyfjanafn	INN	Styrkur	Lyfjaform	Dýrategundir
Litháen	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Þýskalandi	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Kettir, hundar, nautgripir, svín, hross
Litháen	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Þýskalandi	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, folald, nautgripir, kálfur, svín, grís, fráfærugrís, hundur og köttur
Litháen	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Hollandi	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir, kálfar, svín, grísir, hross, kettir og hundar.
Litháen	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Spáni	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arklíams, galvíjams, kíauléms, □unims ír katéms	Gentamicin	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Dýr af nautaætt, hestaætt, svín, hundar og kettir
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Spáni	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hundur, köttur, svín, grís, nautgripir, kálfar, hross
Portúgal	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portúgal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir, hross, hundar og kettir
Slóvakía	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Ítalíu	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Stungulyf, lausn	Folöld, kálfar, brjóstmylkingar - fyrsti lífmánuður

Aðildarríki ESB/EES	Umsækjandi/handhafi markaðsleyfis	Lyfjanafn	INN	Styrkur	Lyfjaform	Dýrategundir
Spánn	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spáni	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, nautgripir, hundar og kettir sem ekki eru til matvælaframleið slu
Spánn	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spáni	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, nautgripir, hundar og kettir sem ekki eru til matvælaframleið slu
Spánn	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Spáni	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, nautgripir, hundar og kettir sem ekki eru til matvælaframleið slu
Spánn	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írlandi	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross (ekki til manneldis).
Spánn	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Spáni	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, nautgripir, hundar og kettir sem ekki eru til matvælaframleið slu
Spánn	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Spáni	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, nautgripir, hundar og kettir sem ekki eru til matvælaframleið slu

Aðildarríki ESB/EES	Umsækjandi/handhafi markaðsleyfis	Lyfjanafn	INN	Styrkur	Lyfjaform	Dýrategundir
Spánn	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crtá. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Spáni	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Stungulyf, lausn	Dýr af hestaætt ekki ætluð til manneldis, hundar, kettir
Spánn	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spáni	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, nautgripir, hundar og kettir
Spánn	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecás. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Spáni	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, nautgripir, hundar og kettir sem ekki eru til matvælaframleið slu
Spánn	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Spáni	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, nautgripir, hundar og kettir sem ekki eru til matvælaframleið slu
Spánn	MEVET, S.A.U Polígono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Spáni	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, nautgripir, hundar og kettir sem ekki eru til matvælaframleið slu
Spánn	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Spáni	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, nautgripir, svín, hundar og kettir sem ekki eru til matvælaframleið slu

Aðildarríki ESB/EES	Umsækjandi/handhafi markaðsleyfis	Lyfjanafn	INN	Styrkur	Lyfjaform	Dýrategundir
Spánn	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spáni	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, nautgripir, og svín sem ekki eru til matvælaframleið slu
Spánn	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Spáni	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Dýr af nautaætt (kálfar allt að 250 kg), svín (brjóstmylkingar) , hross, sem ekki eru ætluð til manneldis, hundar og kettir
Spánn	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spáni	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross, nautgripir, hundar og kettir sem ekki eru til matvælaframleið slu
Svíþjóð	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írlandi	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross
Stóra- Bretland	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írlandi	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Stungulyf, lausn	Hross (ekki til manneldis)

Viðauki II

Vísindalegar niðurstöður og rök fyrir breytingu á samantektum yfir eiginleika lyfs, merkingum og fylgiseðlum

Almenn samantekt á vísindamati á dýralyfjum, sem innihalda gentamicin, á sniðinu lausn til inndælingar í hross (sjá viðauka I)

1. Inngangur

Gentamicin er amínóglýkósíða sýklalyf fyrir meðferð á ýmiss konar bakteríusýkingum. Það er venjulega notað sem súlfatsalt. Við dýralækningar er gentamicín aðallega notað sem lausn til inndælingar í svín, nautgripi og hross svo og lausn til inntöku fyrir alifugla. Það er einnig notað við lækningar á mönnum, aðallega sem lausn til inndælingar í vöðva. Eins og er, er það á lista Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) yfir nauðsynleg lyf til notkunar í mönnum.

Umsókn um lyfið Genta Equine 10% stungulausn fyrir hross, sem inniheldur gentamicín, sem virka efnið, var send til Danmörku, viðkomandi aðildarríkis, fyrir gagnkvæma viðurkenningu samkvæmt lagagrundvelli 13. greinar (1) í tilskipun 2001/82/EB, þ.e. almenn umsókn. Viðmiðunarlyfið er Gentaject 10% stungulausn fyrir hross, sem hefur verið heimilað á Írlandi frá árinu 1988 (VPA 10976/2/1; Frankling Pharmaceuticals Ltd). Þar sem viðmiðunarlyfið er aðeins heimilað á Írlandi var hugtakið evrópskt viðmiðunarlyf notað í ferlinu fyrir gagnkvæma viðurkenningu. Í ferlinu fyrir gagnkvæma viðurkenningu tók Danmörk eftir því að upphafslyfið og samheitalyfin eru með mismunandi ábendingar og skammtaáætlanir.

Hinn tiltölulega litli skammtur, sem hefur verið heimilaður, og marksýkillinn, sem gefinn er upp fyrir Gentaject 10% innstungulausn, veitti Danmörku ástæðu til að hafa áhyggjur af því hvort tillögurnar um ábendingar og skammtaáætlun lyfsins væru studdar fullnægjandi upplýsingum í ljósi vísbendinga í nýlegum vísindaritum. Spurningar voru settar fram hvort lyfið væri áhrifaríkt fyrir ábendingarnar og hvort hinir lágu skammtar, sem voru samþykktir, kunni á móti að auka tíðni ónæmis gegn gentamicíni meðal bakteria í hrossum. Auk þess kunna hærri samþykktir skammtar (t.d. Genta Equine 10% stungulausn) að skapa hættur gegn öryggi markdýranna vegna þekktra eiturhrifa gentamicíns á lungu. Þess vegna getur notkun lyfjanna valdið alvarlegum áhættum fyrir dýraheilbrigði þegar kemur að skorti á virkni og öryggi markdýranna. Auk þess hefði aukið sýklalyfjaónæmi gegn gentamicíni í för með sér alvarlega áhættu gegn heilbrigði bæði manna og dýra.

Það var litið svo á að ábendingarnar væru ekki einstakar fyrir þessi tvö lyf og áhyggjurnar og íhugunarefnin ættu að gilda jafnt um önnur inndælanleg dýralyf með gentamicíni til notkunar í hrossum og heimiluð í Evrópusambandinu með aðra samþykktu skammta.

Því lagði Danmörk hinn 14. febrúar 2014 fyrir Lyfjastofnun Evrópu (stofnuninni) tilvísunartilkynningu samkvæmt 35. grein tilskipunar 2001/82/EB, fyrir öll dýralyf sem innihalda gentamicín á stungulausnarformi fyrir hross. Nefndin fyrir dýralækningavörur (CVMP) var beðin um að samræma ábendingarnar og skammtaáætlanirnar fyrir viðkomandi lyf og hafa hliðsjón af fyrirliggjandi gögnum og sérstaklega þeim sem varða öryggi markdýranna.

Tilvísunarferli á grundvelli 35. greinar tilskipunar 2001/82/EB krefst þess að til nefndarinnar sé vísað greinilega mótaðri spurningu. CVMP tekur fram að samkvæmt 36. grein tilskipunarinnar, felst skylda hennar í því að fjalla um málið og gefa út rökstutt álit með viðeigandi tímamörkum. Gildissvið tilvísunarferlisins takmarkast við mat á gæðum, öryggi og verkun dýralyfja. Því var aðeins fjallað um vísindalegu spurningarnar, sem beint var til CVMP í tilvísunarferlinu, og eru þær skráðar hér að neðan.

CVMP tekur fram að ekkert MRL sé til fyrir gentamicín í hrossum. Gert er ráð fyrir því að markaðsheimild lyfjanna, sem falla undir þetta tilvísunarferli, hafi verið veitt af innlendum lögbærum yfirvöldum á grundvelli 6. greinar (3) í tilskipun 2001/82/EB. Túlkun á löggjöf ESB og umfjöllun í

samræmi við lagaákvæði 6. greinar (3) í tilskipuninni eru ekki innan valdssviðs nefndarinnar og því er ekki fjallað um þau málefni í matinu á tilvísunarferlinu.

2. Umræður um fyrirliggjandi upplýsingar

Eins og er, eru dýralyf á stunguformi, sem innihalda gentamícín, til notkunar í hrossum, leyfð í Evrópusambandinu fyrir meðferð á ýmiss konar ábendingum, þar á meðal víðfeðmum ábendingum eins og sýkingum í öndunarfærum, meltingarvegi og kyn- og þvagfærum, af völdum ýmiss konar sjúkdómsvalda. Það er fyrst og fremst vegna hinna hröðu bakteríudrepani áhrifa þess á gram-neikvæðar bakteríur, en val á meðferð gegn þeim er takmarkað, svo og efnastöðugleika þess og samvirkni við beta-lactam sýklalyf. Samþykktar skammtaáætlanir eru mjög breytilegar, skammtar allt á bilinu 2-10 mg/kg á líkamsþyngd með 8-24 klukkustunda millibili í 3-5 daga.

Flest stungulyf fyrir hross, sem innihalda gentamícín, voru upphaflega samþykkt á níunda og tíunda áratug síðustu aldar og (í samanburði við núverandi kröfur) eru mjög takmarkaðar upplýsingar fyrir hendi til þess að styðja við ábendingar eða skammtaáætlanir fyrir hross.

Ábendingar

Þar sem aðeins mjög takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi til þess að styðja við allar núverandi ábendingar fyrir hross beindi CMVP sjónum sínum í endurskoðuninni að mati á núverandi útgefna vísindafni og upplýsingum um hamlandi lágmarksstyrk (MIC).

Nefndin komst að þeirri niðurstöðu að flestar núverandi víðfeðmar ábendingar væru ekki studdar með gögnum. Skortur á gögnum og takmarkaðar vísindalegar upplýsingar styðja aðeins þröngar ábendingar, þ.e. „fyrir meðferð á sýkingum í neðri hluta öndunarvegjar hrossa af völdum loftháðra gram-neikvæðra baktería sem eru næmar fyrir gentamícíni.“ Þessi ábending er í samræmi við dreifimynstur gentamícíns sem er aðallega í utanfrumuvökva.

Nefndin taldi að umsækjendur/markaðsleyfishafar þyrftu að senda inn viðeigandi upplýsingar í samræmi við núverandi kröfur fyrir aðrar ábendingar hjá hrossum fyrir stungulyf með gentamícíni.

Skammtaáætlun

Aðeins ein einkarannsókn var látin í té, sem studdi lyfjaskammtaáætlun, sem hefur verið samþykkt, og féll undir gildissvið tilvísunarinnar. CVMP taldi að rannsóknin hefði takmarkað gildi fyrir matið. Allar aðrar skammtaáætlanir virðast hafa verið samþykktar á grundvelli sérfræðiskýrslna, vísindarita og PK/PD eiginleika. Auk þess er gentamícín þekkt fyrir að vera eitt af þeim lyfjum, sem veldur hvað mestum eiturrifum í nýrum, og með mjög þröng öryggismörk, en það veldur sérstökum áhyggjum meðal ungra dýra, þ.e. folalda. Hins vegar hefur enginn öryggisrannsókn á markdýri með undirbyggðri vísindalegri hönnun, eins og mælt er með í VICH leiðbeiningum 43¹ um öryggi markdýra verið framkvæmd þar sem fjallað er um heimilaðar skammtaáætlanir og íkomuleiðir í fullvöxnum hrossum og folöldum, einkum hvað varðar eiturrhif í nýrum af völdum gentamícíns. Leitað var ráða hjá starfshópi CVMP um sýklalyf (e. Antimicrobials Working Party, AWP) og starfshópnum um verkun (e. Efficacy Working Party, EWP) um fjölmargar hliðar á öruggum skammtaáætlunum fyrir gentamícín í hrossum.

Á grundvelli allra fyrirliggjandi upplýsinga taldi CVMP að einn 6,6 mg dagsskammtur á gentamícíni/kg líkamsþyngdar, sem gefið væri í æð, myndi vera áhrifaríkur skammtur. Við það var höfð hliðsjón af óskum um PK/PD eiginleika hjá styrkháðu sýklalyfi, þ.e. ákjósanlegan 8-10 hámarksstyrk í sermi

¹ VICH GL 43: Leiðbeiningar um öryggi markdýra fyrir dýralyf
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004361.pdf

(C_{max}) í hlutfalli við MIC að því gefnum að MIC hjá bakteríum væri ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$. CVMP taldi að slíkur skammtur væri studdur af klínískri reynslu þar sem hliðsjón var höfð af því að einn dagsskammtur myndi draga úr áhættu á eiturrhifum í nýrum hjá fullvaxna hrossum (samanborið við tíðari dagsskammta) og einnig áhættuna á fræðilega hugtakinu aðlögunarhæfri mótsstöðu.

Nefndin komst því að þeirri niðurstöðu að einn 6,6 mg dagsskammtur af gentamícini/kg á líkamsþyngd í æð í 3-5 daga í röð væri áhrifaríkur skammtur fyrir fullvaxin hross þegar það væri notað í samræmi við samantektina um eiginleika lyfsins.

Hins vegar kom í ljós að folöld, einkum nýburar, eru mjög frábrugðin fullvaxna hrossum þegar kemur að bæði áhrifaríkra skammtaáætlun og öryggi markdýrsins. Lyfjahlvörð gentamícíns breytast mikið á fyrstu 2 vikunum í lífi folalda – erfiðara er að ná plasmastyrk gentamícíns í nýfæddum folöldum og gentamícín varðveitist lengur í líkamanum, einkum nýrunum, í samanburði við fullvaxin hross en það leiðir til aukinna líka á eiturrhifum í nýrum af völdum gentamícíns. Öryggi markdýrsins fyrir gentamícín stungulyfjum er ekki talið sannað til notkunar á folöldum. Þess vegna er ekki ráðlagt að nota lyfið fyrir folöld.

3. Mat á ávinningi-áhættu

Eins og er, eru dýralyf á stunguformi, sem innihalda gentamícín, til notkunar í hrossum, leyfð í Evrópusambandinu fyrir meðferð á ýmiss konar ábendingum, þar á meðal víðfeðmum ábendingum eins og sýkingum í öndunarfarum, meltingarvegi og kyn- og þvagfærum, af völdum ýmiss konar sjúkdómsvalda. Samþykktar skammtaáætlanir eru mjög breytilegar, skammtar allt á bilinu 2-10 mg/kg á líkamsþyngd með 8-24 klukkustunda millibili í 3-5 daga.

Aðeins mjög takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi sem styðja ábendingarviðin og skammtaáætlunirnar og var CVMB beðið um að fara yfir fyrirliggjandi gögn og mæla með ábendingum, sem væru rökstuddar með vísindalegum hætti, og öruggum og áhrifaríkum skammtaáætlunum fyrir hross.

Mat á ávinningi

Gentamícín er notað sem fyrsta eða annað val á meðferð við ýmiss konar klínískar aðstæður í hrossum. Það er fyrst og fremst vegna hinna hröðu bakteríudrepandi áhrifa þess gegn gram-neikvæðum bakteríum, efnastöðugleika þess og samvirkni við beta-lactam sýklalyf.

Auk þess eru aðeins takmarkaðir valkostir í boði fyrir meðferð á gram-neikvæðum sýkingum í hrossum og hefur klínísk reynsla sýnt fram á að gentamícín er áhrifaríkt hjá fullvaxta hrossum í einum 6,6 mg/kg dagsskammti á líkamsþyngd (í æð) í 3-5 daga.

Ófullnægjandi upplýsingar eru fyrir hendi sem styðja við núverandi ábendingar sem hafa verið samþykktar. CVMP taldi að skortur á upplýsingum og takmörkuð vísindaleg gögn myndu aðeins styðja við þröngar ábendingar, þ.e. „fyrir meðferð á sýkingum í neðri hluta öndunarveggar hrossa af völdum loftháðra gram-neikvæðra baktería sem eru nærmar fyrir gentamícíni. “

Áhættumat

Helsta áhætta markdýranna af gentamícíni eru eiturrhif í nýrum sem geta átt sér stað við meðferðarskammta. Hvorki markaðsleyfishafar létu af hendi rannsóknir á öryggismörkum núverandi samþykktara skammtaáætlana né var hægt að finna merki þeirra í útgefnu vísindaefni. CVMP mælti með skammtaáætluninni 6,6 mg/kg einu sinni á dag í 3-5 daga fyrir fullvaxin hross og lét fylgja með kraftmiklar viðvaranir í upplýsingum um lyfið um skort á öryggisupplýsingum fyrir markdýrið. Eiturrhif í nýrum er sérstakt vandamál hjá folöldum. Þess vegna telur CVMP að ekki ætti að tilgreina neina skammtaáætlun fyrir folöld og að eyða ætti núverandi samþykktum skammtaáætlunum fyrir foldöl frá

upplýsingum um lyfið vegna skorts á öryggisupplýsingum um markdýrið sem sérstaklega varða eiturrhif í nýrum.

Ofnotkun á gentamícín lyfjum kann að leiða til aukinnar áhættu á fræðilega hugtakinu mótstöðu sem aðlagast.

Áhættustjórnun eða mótvægisáðgerðir

Notkun lyfsins hefur verið takmörkuð við ábendingar þar sem gentamícín er talið áhrifaríkt á grundvelli fyrirbyggjandi gagna og upplýsinga.

Lögð er til samræmd skammtaáætlun til notkunar í fullvöxnum hrossum, sem er í samræmi við óskir um PK/PD eiginleika styrksháðs sýklalyfs og endurspeglar fyrirbyggjandi upplýsingar um hross.

Viðvörðunarsætningum og ráðgjöf um notkun hefur verið bætt við upplýsingarnar um lyfið sem endurspeglar skort á öryggisupplýsingum um markdýrið hjá hrossum og folöldum.

Mat jafnvæginu á milli ávinnings og áhættu

CVMP taldi að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu hjá stungudýralyfjum, sem innihalda gentamícín, fyrir hross jákvætt fyrir eftirfarandi ábendingar:

„Fyrir meðferð á sýkingum í neðri öndunarvegi hrossa af völdum loftháðra gram-neikvæðra baktería sem eru næmar fyrir gentamícíni.“

CVMP taldi einnig að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu hjá stungudýralyfjum, sem innihalda gentamícín, fyrir hross jákvæða þegar skömmtum fyrir fullvaxin hross (með viðeigandi viðvörðunum og skammtaráðgjöf) er breytt í:

„Einfaldur skammtur af 6,6 mg/kg á líkamsþyngd gefinn í æð einu sinni á dag í 3–5 daga í röð.“

Til þess að tryggja rétta skömmtun ætti að mæla líkamsþyngd eins nákvæmlega og hægt er til þess að forðast van- eða ofskömmtun. Ekki má fara yfir skammtaráðleggingar.“

CVMP taldi að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu hjá stungudýralyfjum, sem innihalda gentamícín, fyrir hross væri neikvætt fyrir notkun í folöldum. Þess vegna er ekki ráðlagt að nota lyfið fyrir folöld.

Rök fyrir breytingum á samantektum yfir eiginleika lyfs, merkingum og fylgiseðlum

Þar sem:

- á grundvelli fyrirbyggjandi upplýsinga CVMP taldi að ábendingarnar í viðauka III væru réttlætanagerar;
- á grundvelli fyrirbyggjandi upplýsinga CVMP taldi að breyta ætti skammtaáætluninni eins og lýst er í viðauka III;
- á grundvelli fyrirbyggjandi upplýsinga CVMP taldi að eyða skyldi öllum öðrum ábendingum og skammtaáætlunum fyrir hross úr upplýsingunum um lyfið;
- CVMP taldi að heildarjafnvægið á milli ávinnings og áhættu væri jákvætt fyrir dýralyfið (sjá viðauka I) með fyrirvara um breytingarnar á upplýsingunum um lyfið;

CVMP mælti með breytingum á markaðsleyfum dýralyfja, sem innihalda gentamícín sem lausn á stunguformi fyrir hross, svo að breytingar verði gerðar á samantektum yfir eiginleika lyfjanna, merkingum og fylgiseðlum eins og kveðið er á um í viðauka III.

Viðauki III

Breytingar á viðeigandi köflum samantektarinnar á eiginleikum lyfsins, merkingum og fylgiseðlinum

Samantekt á eiginleikum lyfs

Hvað varðar marktegundina hross, sem þegar hefur verið samþykkt, ætti að nota orðalagið að neðan:

4.1. Marktegund

Hross (ekki til manneldis).

4.2. Upplýsingar um lyfjanotkun fyrir marktegundina

Við meðferð á sykingum í neðri öndunarvegi í hrossum af völdum loftháðra gram-neikvæðra baktería sem eru næmar fyrir gentamícíni.

4.3. Frábendingar

Notið ekki í tilvikum þar sem nýrnatruflanir eru þekktar.

Notið ekki í tilvikum þar sem ofurnæmi er fyrir hendi fyrir virka efninu eða einhverjum af bindiefnunum.

Ekki fara fram úr ráðlögðum skammtastærðum.

4.5. Sérstakar varúðarreglur fyrir notkun Sérstakar varúðarreglur fyrir notkun í dýrum

Hross:

Það er vel þekkt að gentamícín valdi eiturrifum í nýrum jafnvel í meðferðarskömmtum. Einnig hefur verið tilkynnt um einstök tilvik eiturrifa gentamícín í eyrum. Ekki hefur verið kveðið á um nein öryggismörk í skammtaáætluninni sem samþykkt hefur verið. Þar af leiðandi hefur gentamícín þröng öryggismörk. Því ætti aðeins að nota vöruna á grundvelli mats dýralæknisins, sem fer með ábyrgðina, á ávinningi og áhættu hjá hverju einstöku hrossi þar sem önnur tiltæk meðferð er höfð til hliðsjónar. Til þess að draga úr áhættunni á eiturrifum í nýrum ætti að tryggja fullnægjandi vötnun dýra í meðferð og hefja vökvameðferð ef þörf krefur.

Mjög er ráðlagt að fylgjast mjög vel með hrossum sem meðhöndluð eru með gentamícíni. Í eftirlitinu felst að leggja mat á viðeigandi þýðistölur nýrna í blóði (t.d. kreatínín og þvagefni) og þvagrannsókn (t.d. hlutfall gamma gtlútamýls transferasa/kreatíníns). Einnig er mælt með læknisfræðilegu blóðeftirliti á gentamícínstyrk vegna þekktra frávíka í dýrum í hámarki og lágmarki gentamícínstyrk í plasma. Þar sem blóðeftirlit er í boði ætti markstyrkur gentamícínplasma að hámarki að vera um 16-20 µg/ml.

Sérstaka varúð ætti að viðhafa þegar gentamícín er gefið með öðrum lyfjum sem kunna að hafa eiturrif á nýru (sem innihalda t.d. NSAID, fúrosemíð og aðra amínóglýkósíða).

Ekki hefur verið kveðið á um öryggi gentamícíns hjá folöldum og þekkingu skortir á aukaverkunum gentamícíns á folaldanýru, einkum meðal nýbura. Núverandi þekking bendir til þess að folöld, einkum nýburar, séu í aukinni áhættu á nýrnaeitrun af völdum gentamícíns í samanburði við fullvaxin dýr.

Munur á folaldanýrum nýbura og fullvaxinna er meðal annars hægari hreinsun á gentamícíni í folöldum. Í þeim efnum hefur ekki verið kveðið á um nein öryggismörk í nýfæddum folöldum. Því er ekki mælt með að nota lyfið á folöld.

Þegar hægt er ætti notkun lyfsins að byggja á prófun á næmni bakteríunnar sem hefur verið einangruð úr dýrinu. Gentamícín er gram-neikvætt bakteríudrepandi sýklalyf á þröngu rófi sem hefur ekki áhrif á loftfirrtar bakteríur og berfrymingar. Gentamícín berst ekki inn í frumur eða ígerðir. Gentamícín missir virknina þegar bólgvaldandi leifar eru til staðar, umhverfi með litlu súrefni og lágt pH.

Ekki má fara yfir skammtaráðleggingar. Ef lyfið er ekki notað í samræmi við leiðbeiningarnar í yfirlitinu yfir eiginleika lyfsins eykur áhættuna á eiturrifum á nýru og getur aukið útbreiðslu á bakteríum sem eru ónæmar fyrir gentamícíni.

Mælt er með sérstakri varúð ef gentamícín er notað í gömlum hrossum eða með hita, inneitrun, blóðsýkingu eða vökvatap.

4.7. Notkun við þungun, mjólkurgjöf eða varp

Öryggi í þunguðum hrossum er óþekkt. Hins vegar benda rannsóknir á rannsóknarstofum til eiturrhifa á nýru á fósturstigi. Notið aðeins á grundvelli mats ábyrgs dýralæknis á ávinningi-áhættum.

4.9. Skammtastærðir og skammtaleiðir

Hross:

Gjöf í æð.

Einfaldur skammtur á 6,6 mg/kg á líkamsþyngd gefinn í æð einu sinni á dag í 3– 5daga í röð.

Til þess að tryggja rétta skömmtun ætti að mæla líkamsþyngd eins nákvæmlega og hægt er til þess að forðast van- eða ofskömmtun. Ekki má fara yfir skammtaráðleggingar.

Notkun á gentamicíni í folöldum og nýburum er ekki ráðlögð.

4.11. Biðtími fyrir afurðanýtingu

Notkun er óheimil í hrossum til kjöt- eða mjólkurframleiðslu til manneldis.

5. LYFJAFRÆÐILEGIR EIGINLEIKAR

Flokkur lyfjameðferðar: Sýklalyf til almennrar verkunar, gentamicín.

ATCvet kóði: QJ01GB03

5.1 Eiginleikar vegna lyfhrifa

Gentamicín sulfat notar styrkháða eiginleika til að drepa bakteríur. Drápstíðnin eykst eftir því sem gentamicín styrkurinn eykst umfram lágmarksstyrk (MIC) gram-neikvæðs sýkils, með ákjósanlegan hámarksstyrk 8-10 í sermi (C_{max}) í hlutfalli við MIC.

Gentamicín sulfat er bakteríudrepandi í notkun með bindingu við 30S ribósómal undireiningar með óafturkræfum hætti og virkar með tvenns konar hætti. Ein hátturinn er sá að gentamicín getur truflað rétta amínósýrufjölliðun og –lengingu. Slíkt gerist við háan styrkleika. Hinn hátturinn, sem er ríkjandi í lágum styrkleika, er að amínósýrutáknar eru mislesnir af tRNA og próflestur skerðist. Það leiðir til rangrar amínósýruraðgreiningar og óskiljanlegra prótína.

Efnið er mjög skautað, auðleyst í vatni og flutningur virðist vera virkt ferli nátengt flutningi rafeinda, oxunarfosfórun og öndunarfærakínónum í frumuhimninni. Gentamicín dreifist aðallega með utanfrumuvökvum. Gentamicín berst ekki í heila- og mænuvökva.

Best er að líta á gentamicín sem gra—neikvætt bakteríudrepandi sýklalyf (t.d. *E. coli*, *proteus*, *pseudomonas*) á þröngu rófi. Gentamicín hefur ekki áhrif á loftfirrtar bakteríur og berfrymingar.

Gentamicín berst ekki inn í frumur eða ígerðir. Gentamicín missir virknina þegar bólgvaldandi leifar eru til staðar, umhverfi með litlu súrefni og lágt pH. Nýrun skilja 85-95% af gentamicín skammtinum út með óbreyttum hætti með gauklasíun.

Ýmsir bakteríustofnar hafa með nokkrum leiðum myndað ónæmi gegn amínóglýkósíðum eins og gentamicíni. Umbreyting lífhvata (ensíma) er algengasta gerðin af ónæmi gegn amínóglýkósíðum. Yfir 50 mismunandi lífhvatar hafa fundist. Umbreyting lífhvata leiðir til mikils ónæmis. Genakóðun fyrir lífhvata sem umbreyta amínóglýkósíðum finnst venjulega á plasmíðum og stökklum.

Þrjár gerðir eru til af lífhvötum sem umbreyta amínóglýkósíðum:

1. N-asetýltransferasar (AAC) – hvatar asetýl CoA-háða asetýleringu á amínóhóp
2. O-adenýltransferasar (ANT) – hvatar ATP-háða adenýlation hýdroxýlhóps
3. O-fosfótransferasar – hvatar ATP-háða fosfórun hýdroxýlhóps

Hinar tvær ónæmisleiðirnar eru ribósómstökkbreyting á bindistað amínóglýkósíðanna, undireiningunni 30S, og minnkun baktería á gljúpleika amínóglýkósíða.

Merkingar:

Hvað varðar marktegundina hross, sem þegar hefur verið samþykkt, ætti að nota orðalagið að neðan:

5. MARKTEGUND

Hross (ekki til manneidis).

8. BIÐTÍMI AFURÐANÝTINGAR

Notkun er óheimil í hrossum til kjöt- eða mjólkurframleiðslu til manneidis.

Fylgiseðill:

Hvað varðar marktegundina hross, sem þegar hefur verið samþykkt, ætti að nota orðalagið að neðan:

4. ÁBENDINGAR

Við meðferð á sýkingum í neðri öndunarvegi í hrossum af völdum loftháðra gram-neikvæðra baktería sem eru næmar fyrir gentamicíni.

5. FRÁBENDINGAR

Notið ekki í tilvikum þar sem nýrnatruflanir eru þekktar.

Notið ekki í tilvikum þar sem ofurnæmi er fyrir hendi fyrir virka efninu eða einhverjum af bindiefnunum.

Ekki fara fram úr ráðlögðum skammtastærðum.

7. MARKTEGUND

Hross (ekki til manneidis).

8. SKAMMTAR FYRIR HVERJA TEGUND, ÍKOMULEIÐ(IR) OG AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Hross:

Gjöf í æð.

Einfaldur skammtur á 6,6 mg/kg á líkamsþyngd gefinn í æð einu sinni á dag í 3– 5daga í röð.

Til þess að tryggja rétta skömmtun ætti að mæla líkamsþyngd eins nákvæmlega og hægt er til þess að forðast van- eða ofskömmtun. Ekki má fara yfir skammtaráðleggingar.

Notkun á gentamicíni í folöldum og nýburum er ekki ráðlögð.

10. BIÐTÍMI AFURÐANÝTINGAR

Notkun er óheimil í hrossum til kjöt- eða mjólkurframleiðslu til manneidis.

12. SÉRSTAKAR VIÐVARANIR

Sérstakar varúðarreglur fyrir notkun í dýrum:

Hross:

Það er vel þekkt að gentamicín valdi eiturrhifum í nýrum jafnvel í meðferðarskömmtum. Einnig hefur verið tilkynnt um einstök tilvik eiturrhifa gentamicín í eyrum. Ekki hefur verið kveðið á um nein öryggismörk í skammtaáætluninni sem samþykkt hefur verið. Þar af leiðandi hefur gentamicín þröng

öryggismörk. Því ætti aðeins að nota vöruna á grundvelli mats dýralæknisins, sem fer með ábyrgðina, á ávinningi og áhættu hjá hverju einstöku hrossi þar sem önnur tiltæk meðferð er höfð til hliðsjónar. Til þess að draga úr áhættunni á eiturhrifum í nýrum ætti að tryggja fullnægjandi vötnun dýra í meðferð og hefja vökvameðferð ef þörf krefur.

Mjög er ráðlagt að fylgjast mjög vel með hrossum sem meðhöndluð eru með gentamícíni. Í eftirlitinu felst að leggja mat á viðeigandi þýðistólur nýrna í blóði (t.d. kreatínín og þvagefni) og þvagrannsókn (t.d. hlutfall gamma gtlútamýls transferasa/kreatíníns). Einnig er mælt með lækisfræðilegu blóðeftirliti á gentamícínstyrk vegna þekktra frávikna í dýrum í hámarki og lágmarki gentamícínsstyrk í plasma. Þar sem blóðeftirlit er í boði ætti markstyrkur gentamícínplasma að hámarki að vera um 16-20 µg/ml.

Sérstaka varúð ætti að viðhafa þegar gentamícín er gefið með öðrum lyfjum sem kunna að hafa eiturhrif á nýru (sem innihalda t.d. NSAID, fúrosemíð og aðra amínóglýkósíða).

Ekki hefur verið kveðið á um öryggi gentamícíns hjá folöldum og þekkingu skortir á aukaverkunum gentamícíns á folaldanýru, einkum meðal nýbura. Núverandi þekking bendir til þess að folöld, einkum nýburar, séu í aukinni áhættu á nýrnaeitrun af völdum gentamícíns í samanburði við fullvaxin dýr.

Munur á folaldanýrum nýbura og fullvaxinna er meðal annars hægari hreinsun á gentamícíni í folöldum. Í þeim efnum hefur ekki verið kveðið á um nein öryggismörk í nýfæddum folöldum. Því er ekki mælt með að nota lyfið á folöld.

Þegar hægt er ætti notkun lyfsins að byggja á prófun á næmni bakteríunnar sem hefur verið einangruð úr dýrinu. Gentamícín er gram-neikvætt bakteríudrepani sýklalyf á þröngu rófi sem hefur ekki áhrif á loftfirrtar bakteríur og berfrymingar. Gentamícín berst ekki inn í frumur eða ígerðir. Gentamícín missir virknina þegar bólgvaldandi leifar eru til staðar, umhverfi með litlu súrefni og lágt pH.

Ekki má fara yfir skammtaráðleggingar. Ef lyfið er ekki notað í samræmi við leiðbeiningarnar í yfirlitinu yfir eiginleika lyfsins eykur áhættuna á eiturhrifum á nýru og getur aukið útbreiðslu á bakteríum sem eru ónæmar fyrir gentamícíni.

Mælt er með sérstakri varúð ef gentamícín er notað í gömlum hrossum eða með hita, inneitrun, blóðsýkingu eða vökvatap.

Pungun:

Öryggi í punguðum hrossum er óþekkt. Hins vegar benda rannsóknir á rannsóknarstofum til eiturhrifa á nýru á fósturstigi. Notið aðeins á grundvelli mats ábyrgs dýralæknis á ávinningi-áhættum.