

I priedas

Veterinarių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių ir pareiškėjų ir (arba) rinkodaros teisės turėtojų valstybėse narėse sąrašas

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmäzl Gasse 6 1020 Wien Austrija	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Arkliai, kumeliukai, galvijai, veršeliai, kiaulės, šunys, katės.
Belgija	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Arkliai, galvijai, kiaulės, šunys ir katės.
Belgija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Airija	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Arkliai (nemaistiniai arkliai)
Kroatija	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Kroatija	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, arkliai (nemaistiniai), kiaulės, šunys ir katės.
Kroatija	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Kroatija	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, arkliai, šunys, katės.
Čekija	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Italija	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	1 mėnesio veršeliai, kumeliukai ir paršeliai.

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis
Danija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Airija	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Arkliai
Estija	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Estija	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, arkliai, kiaulės.
Vokietija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Vokietija	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, neskerdžiami arkliai, kurie nėra skirti žmonių maistui, katės, šunys.
Vokietija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Vokietija	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, neskerdžiami arkliai, kurie nėra skirti žmonių maistui, katės, šunys.
Vokietija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vokietija	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, neskerdžiami arkliai, kurie nėra skirti žmonių maistui, katės, šunys.
Vokietija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vokietija	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, neskerdžiami arkliai, kurie nėra skirti žmonių maistui, katės, šunys.

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis
Vokietija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vokietija	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, neskerdžiami arkliai, kurie nėra skirti žmonių maistui, katės, šunys.
Vokietija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Vokietija	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, neskerdžiami arkliai, kurie nėra skirti žmonių maistui, katės, šunys.
Islandija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Airija	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Arkliai
Airija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Airija	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Neskerdžiami arkliai, kurie nėra skirti žmonių maistui.
Latvija	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Vokietija	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Katės, galvijai, šunys, arkliai.
Latvija	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgarija	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės, katės, galvijai, šunys, arkliai.

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis
Latvija	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgija	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės, galvijai, šunys, arkliai.
Latvija	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Vokietija	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kiaulės, katės, galvijai, šunys, arkliai.
Lietuva	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Vokietija	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Katės, šunys, galvijai, kiaulės, arkliai.
Lietuva	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Vokietija	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Arkliai, kumeliukai, galvijai, veršeliai, kiaulės, paršeliai, nujunkyti paršeliai, šunys ir katės.
Lietuva	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Nyderlandai	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, veršeliai, kiaulės, paršeliai, katės ir šunys.
Lietuva	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Ispanija	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkliams, galvijams, kiaulėms, šunims ir katėms	Gentamicin	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, arkliai, kiaulės, šunys ir katės.

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Ispanija	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Šunys, katės, kiaulės, paršeliai, galvijai, veršeliai, arkliai.
Portugalija	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugalija	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, arkliai, šunys ir katės.
Slovakija	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Italija	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Kumeliukai, veršeliai, žindukliai: pirmas gyvenimo mėnuo
Ispanija	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Ispanija	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Nemaistiniai arkliai, galvijai, šunys ir katės.
Ispanija	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Ispanija	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Nemaistiniai arkliai, galvijai, šunys ir katės.
Ispanija	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Ispanija	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Nemaistiniai arkliai, galvijai, šunys ir katės.

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis
Ispanija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Airija	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Arkliai (nemaistiniai arkliai)
Ispanija	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Ispanija	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Nemaistiniai arkliai, galvijai, šunys ir katės.
Ispanija	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus 43206 Tarragona Ispanija	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Nemaistiniai arkliai, galvijai, šunys ir katės.
Ispanija	B.BRAUN VETCARE, S.A. C/ Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Ispanija	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Arkliai, kurie nėra skirti žmonių maistui, šunys, katės.
Ispanija	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Ispanija	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Arkliai, galvijai, šunys ir katės.
Ispanija	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Ispanija	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Nemaistiniai arkliai, galvijai, šunys ir katės.

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis
Ispanija	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Ispanija	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Nemaistiniai arkliai, galvijai, šunys ir katės.
Ispanija	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Ispanija	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Nemaistiniai arkliai, galvijai, šunys ir katės.
Ispanija	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Ispanija	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Nemaistiniai arkliai, galvijai, kiaulės, šunys ir katės.
Ispanija	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Ispanija	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Nemaistiniai arkliai, galvijai ir kiaulės.
Ispanija	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Ispanija	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (veršeliai iki 250 kg), kiaulės (žindukliai), arkliai, kurie nėra skirti žmonių maistui, šunys ir katės.

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas/rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis
Ispanija	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Ispanija	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Nemaistiniai arkliai, galvijai, šunys ir katės.
Švedija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Airija	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Arkliai
Jungtinė Karalystė	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Airija	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Arkliai (nemaistiniai)

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas iš dalies keisti vaistų aprašus, ženklimą ir informacinius lapelius

Injekcinių tirpalų forma pateikiamų arkliams skirtų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra gentamicino, (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įvadas

Gentamicinas yra aminoglikozidų grupės antibiotikas, skirtas įvairioms bakterinėms infekcijoms gydyti. Paprastai jis naudojamas sulfato druskos pavidalu. Veterinarijoje gentamicinas naudojamas daugiausia kaip injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams ir arkliams ir kaip geriamasis tirpalas naminiams paukščiams. Jis taip pat naudojamas žmonių medicinoje, paprastai kaip į raumenis švirkščiamas injekcinis tirpalas. Šiuo metu gentamicinas yra įtrauktas į Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) itin svarbių žmoniems skirtų vaistų sąrašą.

Paraiška dėl vaisto Genta Equine 10 % injekcinio tirpalo arkliams, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos gentamicino, pateikta Danijoje (susijusioje valstybėje narėje) pagal savitarpio pripažinimo procedūrą (SPP), vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalimi kaip teisiniu pagrindu, t. y. pateikta paraiška dėl generinio vaisto. Referencinis vaistas yra Gentaject 10 % injekcinis tirpalas arkliams, įregistruotas Airijoje nuo 1988 m. (VPA 10976/2/1; „Franklin Pharmaceuticals Ltd“). Kadangi referencinis vaistas įregistruotas tik Airijoje, šioje SPP buvo taikoma Europos referencinio vaisto sąvoka. SPP metu Danija atkreipė dėmesį į tai, kad originalaus ir generinių vaistų indikacijos ir dozavimo režimai skiriasi.

Dėl palyginti nedidelės patvirtintos Gentaject 10 % injekcinio tirpalo dozės ir tikslinių patogenų Danija suabejojo, ar, atsižvelgiant į duomenis iš neseniai paskelbtų mokslinių publikacijų, pasiūlytos šio vaisto indikacijos ir dozavimo režimas yra pagrįsti tinkamais duomenimis. Suabejota, ar vaistas yra veiksmingas esant šioms indikacijoms ir ar nedidelės patvirtintos dozės negali padidinti arklių ligas sukeliančių bakterijų atsparumo gentamicinui. Be to, dėl žinomo gentamicino nefrotoksiškumo didesnės patvirtintos (pvz., Genta Equine 10 % injekcinio tirpalo) dozės gali kelti grėsmę paskirties gyvūnų saugumui. Taigi, naudojant šiuos vaistus, gyvūnų sveikatai gali iškilti rimtas pavojus nepakankamo veiksmingumo ir paskirties gyvūnų saugumo požiūriu. Be to, išsivysčius bakterijų atsparumui gentamicinui, iškiltų rimtas pavojus žmonių ir gyvūnų sveikatai.

Prieita prie išvados, kad šie du vaistai ne vieninteliai turintys tokias indikacijas ir kad kitų ES įregistruotų arkliams skirtų švirkščiamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra gentamicino, patvirtintos dozės skiriasi ir kad dėl jų iškiltų tokių pat abejonių ir klausimų, kuriuos reikėtų aptarti.

Todėl 2014 m. vasario 14 d. Danija Europos vaistų agentūrai (toliau – agentūra) pateikė pranešimą dėl kreipimosi pagal Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnį dėl visų injekcinių tirpalų forma pateikiamų arkliams skirtų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra gentamicino. Veterinarinių vaistų komiteto (CVMP) paprašyta suderinti susijusių vaistų indikaciją (-as) ir dozavimo režimus, atsižvelgiant į turimus duomenis ir ypač paskirties gyvūnų saugumą.

Inicijuojant Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnyje numatytas kreipimosi procedūras, komitetui reikia pateikti aiškiai suformuluotą klausimą. CVMP atkreipia dėmesį, jog pagal šios direktyvos 36 straipsnį jo pareiga – per nustatytą terminą apsvarstyti susijusį klausimą ir pateikti motyvuotą nuomonę. Kreipimosi procedūrų metu atliekamas tik veterinarinių vaistų kokybės, saugumo ir veiksmingumo vertinimas. Todėl aptarti ir toliau pateikiami tik kreipimosi pranešime CVMP pateikti moksliniai klausimai.

CVMP atkreipia dėmesį į tai, kad didžiausia leidžiamoji gentamicino koncentracija (DLK) arkliams nenustatyta. Manoma, kad su šia kreipimosi procedūra susijusių vaistų rinkodaros leidimus suteikė nacionalinės kompetentingos institucijos, remdamosi Direktyvos 2001/82/EB 6 straipsnio 3 dalimi. ES

teisės aktų aiškinimas ir atitiktis šios direktyvos 6 straipsnio 3 dalies teisės nuostatomis nėra komiteto kompetencijos klausimai, todėl atliekant vertinimą šios kreipimosi procedūros metu jie nesvarstomi.

2. Turimų duomenų aptarimas

Šiuo metu arkliams skirtų švirškščiamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra gentamicino, rinkodaros ES leidimai suteikti pagal įvairias indikacijas, įskaitant tokias plačias indikacijas, kaip įvairių tikslinių patogenų sukeltamų kvėpavimo takų, virškinimo trakto ir urogenitalinio trakto infekcijų gydymas. Tokia padėtis susiklostė visų pirma dėl spartaus gentamicino baktericidinio poveikio gramneigiamoms bakterijoms, kurias veikia tik nedaug vaistų, jo cheminio stabilumo ir sinergijos su betalaktamų grupės antibiotikais. Patvirtinti dozavimo režimai labai skiriasi ir svyruoja nuo 2 iki 10 mg/kg KS kas 8–24 val. 3–5 dienas.

Pirmi daugumos arkliams skirtų švirškščiamųjų vaistų su gentamicinu rinkodaros leidimai suteikti 9-ame ir 10-ame dešimtmečiuose, ir duomenų, kuriais galima pagrįsti jų indikacijas ar dozavimo režimus gydant arklius, yra labai nedaug (palyginti su šiuo metu galiojančiais reikalavimais).

Indikacijos

Kadangi šiuo metu yra tik labai nedaug duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti visas esamas arklių indikacijas, jas peržiūrėdamas CVMP daugiausia dėmesio skyrė dabartinės mokslinės literatūros ir mažiausios slopinamosios koncentracijos (MSK) duomenų vertinimui.

Komitetas priėjo prie išvados, kad daugumos esamų plačių indikacijų nebūtų galima pagrįsti turimais duomenimis. Dėl duomenų stokos ir negausių mokslinių įrodymų būtų galima pagrįsti tik siaurą gentamicino indikaciją, t. y.: „Gentamicinui jautrių aerobinių gramneigiamų bakterijų sukeltoms arklių apatinių kvėpavimo takų infekcijoms gydyti“. Ši indikacija suderinama su gentamicino pasiskirstymo ypatumais, kadangi daugiausia jis pasiskirsto ekstraląsteliniame skystyje.

Komitetas laikėsi nuomonės, jog siekdami pagrįsti visas kitas su arkliais susijusias švirškščiamųjų vaistų su gentamicinu indikacijas, pareiškėjai (rinkodaros teisės turėtojai) laikydamiesi naujausių reikalavimų turėtų pateikti atitinkamus duomenis.

Dozavimo režimas

Siekiant pagrįsti patvirtintą į šią kreipimosi procedūrą įtraukto vaisto dozavimo režimą, pateiktas tik vienas bendrovės atliktas tyrimas. CVMP laikėsi nuomonės, kad šio tyrimo vertė atliekant šį vertinimą yra nedidelė. Atrodo, kad visi kiti dozavimo režimai patvirtinti remiantis ekspertų ataskaitomis, mokslinėmis publikacijomis bei vaisto farmakokinetinėmis (FK) ir farmakodinaminėmis (FD) charakteristikomis. Be to, žinoma, kad gentamicinas yra vienas stipriausių toksinį poveikį inkstams turinčių aminoglikozidų, kurio saugumo koeficientas yra labai nedidelis, o tai kelia itin didelį rūpestį gydant jaunos gyvūnus, t. y. kumeliukus. Tačiau pagal pagrįstą mokslinį tyrimo modelį, kurį rekomenduojama taikyti VICH gairėje Nr. 43¹ dėl paskirties gyvūnų saugumo, paskirties gyvūnų saugumo tyrimų, kurie apimtų įregistruotus gentamicino dozavimo režimus ir naudojimo būdus gydant suaugusius arklius ir kumeliukus, visų pirma dėl gentamicino sukeltamą nefrotoksiškumą, neatlikta. Dėl kelių saugaus gentamicino dozavimo režimo gydant arklius aspektų konsultuotasi su CVMP antimikrobinų medžiagų darbo grupe (AWP) ir Veiksmingumo darbo grupe (EWP).

Remdamasis visais turimais duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į pageidaujamas antibiotiko, kurio poveikis priklauso nuo koncentracijos, FK ir FD charakteristikas, t. y. į tai, kad

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.

optimalus didžiausios koncentracijos serume (C_{max}) ir MSK santykis yra 8–10, ir darant prielaidą, kad bakterijų MSK yra $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, viena kartą per parą į veną leidžiama 6,6 mg/kg KS gentamicino dozė būtų veiksminga. CVMP nuomone, ši dozė yra pagrįsta klinicine patirtimi, atsižvelgiant į tai, kad vaistą vartojant vieną kartą per parą sumažėtų nefrotoksiškumo suaugusiems arkliams pavojus (palyginti su dažnesniu vaisto naudojimu per 24 val.), taip pat turint omeny teoriškai galimo adaptyvaus atsparumo pavojų.

Todėl CVMP priėjo prie išvados, kad pagal vaisto aprašą į veną kartą per parą 3–5 dienas iš eilės naudojama viena 6,6 mg/kg KS gentamicino dozė būtų veiksminga gydant suaugusius arklius.

Tačiau pripažinta, kad gydant kumeliukus, ypač naujagimius, veiksmingas gentamicino dozavimo režimas ir saugumo paskirties gyvūnams charakteristikos labai skiriasi, palyginti su suaugusiais arkliais. Per pirmas 2 kumeliuko gyvenimo savaites gentamicino farmakokinetika labai pasikeičia: palyginti su suaugusiais, naujagimių kumeliukų kraujyje daug sunkiau užtikrinti reikiamą gentamicino koncentraciją, ir gentamicinas ilgiau užsilaiko organizme, ypač inkstuose, todėl gentamicino sukkelto nefrotoksiškumo tikimybė yra didesnė. Laikomasi nuomonės, kad švirkščiamųjų gentamicino preparatų saugumas paskirties gyvūnams arkliams, kai šie vaistai naudojami kumeliukams, neįrodytas. Todėl naudoti šiuos vaistus kumeliukams nerekomenduojama.

3. Naudos ir rizikos įvertinimas

Šiuo metu arkliams skirtų švirkščiamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra gentamicino, rinkodaros ES leidimai suteikti pagal įvairias indikacijas, įskaitant tokias plačias indikacijas, kaip įvairių tikslinių patogenų sukeltų kvėpavimo takų, virškinimo trakto ir urogenitalinio trakto infekcijų gydymas. Patvirtinti dozavimo režimai labai skiriasi ir svyruoja nuo 2 iki 10 mg/kg KS kas 8–24 val. 3–5 dienas.

Duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti šias įvairias indikacijas ir dozavimo režimus, yra labai nedaug, todėl CVMP buvo paprašyta peržiūrėti turimus duomenis ir rekomenduoti mokslškai pagrįstas indikacijas bei saugų ir veiksmingą dozavimo režimą arkliams.

Naudos įvertinimas

Gentamicinas naudojamas kaip pirmos arba antros eilės vaistas gydant arklius įvairiomis klinikinėmis aplinkybėmis. Gentamicinas taip naudojamas ypač dėl spartaus jo baktericidinio poveikio gramneigiamoms bakterijoms, jo cheminio stabilumo ir sinergijos su betalaktamų grupės antibiotikais.

Be to, gramneigiamų bakterijų sukeltas arklų infekcijas galima išgydyti vos keliais vaistais, o iš klinikinės patirties matyti, kad po vieną 6,6 mg/kg KS per parą 3–5 dienas (į veną) naudojamas gentamicinas yra veiksmingas gydant suaugusius arklius.

Duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti šiuo metu patvirtintas indikacijas, nepakanka. CVMP laikėsi nuomonės, kad dėl duomenų stokos ir negausių mokslinių įrodymų būtų galima pagrįsti tik siaurą gentamicino indikaciją, t. y.: „Gentamicinui jautrių aerobinių gramneigiamų bakterijų sukeltoms arklų apatinių kvėpavimo takų infekcijoms gydyti“.

Rizikos įvertinimas

Nefrotoksiškumas yra pagrindinė paskirties gyvūnams gentamicino keliamo rizika, kuri gali pasireikšti naudojant terapines šio vaisto dozes. Rinkodaros leidimo turėtojai nepateikė šiuo metu patvirtintų dozavimo režimų saugumo koeficiento tyrimų, tokių tyrimų nerasta ir mokslinėje literatūroje. CVMP rekomendavo suaugusiems arkliams taikyti tokį dozavimo režimą: 6,6 mg/kg KS kartą per parą 3–5 dienas, ir informacijoje apie vaistą aiškiai įspėti, kad duomenų apie vaisto saugumą paskirties gyvūnams nėra. Nefrotoksiškumo kumeliukams klausimas kelia itin didelį rūpestį. Todėl CVMP laikosi

nuomonės, kad dėl duomenų apie vaisto saugumą paskirties gyvūnams, ypač susijusių su nefrotoksiškumu, stokos preparato informaciniuose dokumentuose nereikėtų nurodyti jokio kumeliukams taikytino dozavimo režimo ir kad iš jų reikėtų išbraukti šiuo metu patvirtintus kumeliukams taikytinus dozavimo režimus.

Pernelyg gausus gentamicino preparatų naudojimas gali padidinti teoriškai galimo adaptyvaus atsparumo pavojų.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Gentamicino preparatų naudojimas apribotas paliekant tik tą indikaciją, pagal kurią naudojamas gentamicinas, remiantis turimais duomenimis ir informacija, yra laikomas veiksmingu.

Siūlomas suderintas suaugusiems arkliams taikytinas dozavimo režimas, kuris atitinka pageidaujamas antibiotiko, kurio poveikis priklauso nuo koncentracijos, FK ir FD charakteristikas ir atspindi turimus tyrimų su arkliais duomenis.

Į preparato informacinius dokumentus įtraukti įspėjimai ir patarimai dėl saugaus vaisto naudojimo, kuriuose atsižvelgta į tai, kad duomenų apie vaisto saugumą paskirties gyvūnams, t. y. suaugusiems arkliams ir kumeliukams, nėra.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas

CVMP laikėsi nuomonės, kad arkliams skirtų švirškščiamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra gentamicino, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas esant šiai indikacijai:

„Gentamicinui jautrių gramneigiamų bakterijų sukeltoms arklių apatinių kvėpavimo takų infekcijoms gydyti.“

CVMP taip pat laikėsi nuomonės, arkliams skirtų švirškščiamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra gentamicino, naudos ir rizikos santykis bus teigiamas, kai jų dozavimo režimas suaugusiems arkliams (pateikus atitinkamus įspėjimus ir patarimus dėl dozavimo) bus pakeistas į tokį dozavimo režimą:

„Viena 6,6 mg/kg kūno svorio dozė leidžiama į veną kartą per parą 3–5 dienas iš eilės.

Siekiant užtikrinti tinkamą vaisto dozavimą, reikia kuo tiksliau nustatyti gyvūno kūno svorį, kad būtų išvengta vaisto perdozavimo arba gydymo pernelyg maža vaisto doze. Neviršyti dozavimo režimo ribų.“

CVMP laikėsi nuomonės, kad arkliams skirtų švirškščiamųjų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra gentamicino, naudos ir rizikos santykis gydant kumeliukus yra neigiamas. Todėl naudoti šiuos vaistus kumeliukams nerekomenduojama.

Pagrindas iš dalies keisti vaistų aprašus, ženklimą ir informacinius lapelius

Kadangi

- remdamasis turimais duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad III priede nurodyta indikacija yra pagrįsta;
- remdamasis turimais duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad dozavimo režimą reikia iš dalies pakeisti taip, kaip aprašyta III priede;
- remdamasis turimais duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad visos kitos arkliams taikytinos indikacijos ir dozavimo režimai turėtų būti išbraukti iš preparato informacinių dokumentų;
- CVMP nuomone, bendras šių veterinarinių vaistų (žr. I priedą) naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, jeigu bus iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai;

CVMP rekomendavo keisti injekcinių tirpalų forma pateikiamų arkliams skirtų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra gentamicino, rinkodaros leidimų sąlygas, kad vaistų aprašai, ženklinimas ir informaciniai lapeliai būtų iš dalies pakeisti taip, kaip išdėstyta III priede.

III priedas

Atitinkamų vaisto aprašo, ženklavimo ir informacinio lapelio skyrių pakeitimai

Vaisto aprašas

Pateikiant informaciją, susijusią su jau patvirtinta paskirties gyvūnų rūšimi arkliais, reikia vartoti toliau pateikiamą teksto formuluotę:

4.1. Paskirties gyvūnų rūšys

Arkliai (nemaistiniai arkliai).

4.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Gentamicinui jautrių aerobinių gramneigiamų bakterijų sukeltoms arklių apatinių kvėpavimo takų infekcijoms gydyti.

4.3. Kontraindikacijos

Nenaudoti, kai žinoma, kad gyvūno inkstų veikla sutrikusi.

Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

Neviršyti pasiūlyto dozavimo režimo ribų.

4.5. Specialios naudojimo atsargumo priemonės

Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Arkliai:

Gerai žinoma, kad net terapinėmis dozėmis naudojamas gentamicinas yra nefrotoksiškas. Taip pat yra pavienių pranešimų apie gentamicino ototoksiškumo atvejus. Pagal patvirtintą dozavimo režimą naudojamo gentamicino saugumo koeficientas nenustatytas. Gentamicino saugumo koeficientas yra *per se* nedidelis. Todėl šis vaistas gali būti naudojamas tik įvertinus jo naudą ir riziką santykiu, kurį atsakingas veterinarijos gydytojas turi įvertinti kiekvieno arklio atveju, atsižvelgdamas į kitus galimus gydymo būdus.

Siekiant sumažinti nefrotoksiškumo pavojų, gydomi gyvūnai turi gauti pakankamai skysčių, o prireikus jiems turi būti taikoma skysčių terapija.

Primygtinai rekomenduojama gentamicinu gydomus arklius atidžiai stebėti, t. y. tikrinti inkstų veiklos rodiklius kraujyje (pvz., kreatinino ir šlapalo kiekį) ir šlapime (pvz., gama gliutamiltansferazės ir kreatinino santykį). Terapinis gentamicino koncentracijos kraujyje stebėjimas taip pat rekomenduojamas, nes žinoma, kad viršutinė ir apatinė susidariusios gentamicino koncentracijos plazmoje ribos pavienių gyvūnų kraujyje gali skirtis. Jeigu yra galimybė stebėti vaisto koncentraciją kraujyje, tikslinė viršutinė gentamicino koncentracijos plazmoje riba turėtų būti maždaug 16–20 µg/ml. Ypatingo atsargumo reikėtų laikytis gentamiciną naudojant kartu su kitais vaistais, kurie gali būti nefrotoksiški (pvz., vaistais, kurių sudėtyje yra nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, furozemido ir kitų aminoglikozidų).

Gentamicino saugumas kumeliukams neištirtas; žinių apie kitus gentamicino sukeltus reiškinius kumeliukų, ypač naujagimių, inkstams taip pat nėra. Šiuo metu turimos žinios leidžia manyti, kad, palyginti su suaugusiais arkliais, kumeliukams, ypač naujagimiams kyla didesnis gentamicino sukeltos nefrotoksiškumo pavojus. Gentamicino klirensas iš naujagimių kumeliukų inkstų yra lėtesnis, nei iš suaugusiųjų. Saugumo koeficiento naujagimiams kumeliukams nenustatyta. Todėl šio vaisto nerekomenduojama naudoti kumeliukams.

Esant galimybei, vaistas turi būti naudojamas remiantis iš gyvūno išskirtų bakterijų jautrumo tyrimų rezultatais. Gentamicinas yra siauro spektro gramneigiamas bakterijas veikianti antimikrobinė medžiaga, kuri neveikia anaerobinių bakterijų ir mikoplazmų. Gentamicinas neįsiskverbia nei į ląstelių vidų, nei į abscesus. Gentamiciną deaktyvina susidarę uždegiminio proceso produktai, mažai deguonies turinti aplinka ir žemas pH.

Neviršyti dozavimo režimo ribų. Nukrypęs nuo vaisto apraše pateiktos vaisto naudojimo instrukcijos, didėja nefrotoksiškumo pavojus ir gali padidėti gentamicinui atsparių bakterijų paplitimas.

Ypatingo atsargumo reikėtų laikytis gentamiciną naudojant seniems arkliams arba arkliams, kurie karščiuoja, kuriems prasidėjusi endotoksemija, sepsis ir diagnozuota dehidratacija.

4.7. Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Saugumas kumelingoms kumelėms neištirtas. Tačiau atlikus tyrimus su laboratoriniais gyvūnais, surinkta duomenų, kurie patvirtina toksinį vaisto poveikį vaisiaus inkstams. Naudoti tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudos ir rizikos santykį.

4.9. Dozės ir naudojimo būdas

Arkliai:

Leisti į veną.

Viena 6,6 mg/kg kūno svorio dozė leidžiama į veną kartą per parą 3–5 dienas iš eilės.

Siekiant užtikrinti tinkamą vaisto dozavimą, reikia kuo tiksliau nustatyti gyvūno kūno svorį, kad būtų išvengta vaisto perdozavimo arba gydymo pernelyg maža vaisto dozė. Neviršyti dozavimo režimo ribų. Naudoti gentamiciną kumeliukams ir naujagimiams nerekomenduojama.

4.11. Išlauka

Neregistruota naudoti arkliams, kurių mėsa ar pienas skirtas žmonių maistui.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antibakteriniai vaistai, gentamicinas.

ATCvet kodas – QJ01GB03.

5.1 Farmakodinaminės savybės

Gentamicino sulfatas turi nuo koncentracijos priklausomas baktericidines charakteristikas.

Baktericidinis gentamicino poveikis stiprėja, kai jo koncentracija pakyla virš tam tikros gramneigiamos bakterijos mažiausios slopinamosios koncentracijos (MSK) ribos, o optimalus didžiausios koncentracijos serume (C_{max}) ir MSK santykis yra 8–10.

Gentamicino sulfatas baktericidiškai veikia negrįžtamai jungdamasis prie ribosomos 30S subvieneto ir veikiant dviem skirtingiems mechanizmom. Veikiant vienam mechanizmui, gentamicinas gali sutrikdyti sklandžią amino rūgšties polimerizaciją ir pailgėjimą. Šis mechanizmas veikia esant didelei vaisto koncentracijai. Kitas mechanizmas dažniausiai veikia esant nedidelei vaisto koncentracijai, kai tRNR neteisingai „perskaito“ amino rūgšties kodonus ir sutrinka jų „patikrinimas“. Dėl to susidaro neteisinga aminorūgščių seka ir beprasmiai baltymai.

Ši medžiaga yra stipriai polinė, hidrofiliška ir jos perdavimas, atrodo, yra aktyvus procesas, glaudžiai susijęs su elektronų perdavimu, oksidacine fosforiliacija ir ląstelės membranoje esančiais kvėpavimo fermentais. Gentamicinas daugiausia pasiskirsto ekstraląsteliniuose skysčiuose. Gentamicinas nepatenka į cerebrospinalinį skystį.

Gentamicinas daugiausia laikomas siauro spektro gramneigiamas bakterijas (pvz., *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*) veikiančia antimikrobine medžiaga. Gentamicinas neveikia anaerobinių bakterijų ir mikoplazmų. Gentamicinas neįsiskverbia nei į ląstelių vidų, nei į abscesus. Gentamiciną deaktyvina susidarę uždegiminio proceso produktai, mažai deguonies turinti aplinka ir žemas pH. Gentamicinas nepakitęs pašalinamas iš organizmo per inkstus, vykstant glomerulų filtracijai (85–95 % vaisto dozės).

Yra keletas mechanizmų, dėl kurių įvairių padermių bakterijos tapo atsparios tokiems aminoglikozidams, kaip gentamicinas. Fermentinė modifikacija yra labiausiai paplitusi atsparumo aminoglikozidams rūšis. Nustatyta per 50 skirtingų fermentų. Įvykus fermentinei modifikacijai, bakterijos tampa labai atsparios. Genų, kurie koduoja aminoglikozidus modifikuojančius fermentus, paprastai randama plazmidėse ir transposonuose.

Yra trys aminoglikozidus modifikuojančių fermentų rūšys:

1. N-acetiltransferazės (AAC) – katalizuoja nuo acetil-CoA molekulės priklausomą amino grupės acetilinimą;
2. O-adeniltransferazės (ANT) – katalizuoja nuo adenozintrifosfato (ATP) priklausomą hidroksilo grupės adenilinimą;
3. O-fosfotransferazės (APH) – katalizuoja nuo ATP priklausomą hidroksilo grupės fosforilinimą.

Du kiti atsparumo mechanizmai susiję su ribosomų mutacijomis aminoglikozidų jungimosi vietoje, 30s subvienete, ir su tuo, kad bakterijos sumažina aminoglikozidų skvarbą.

Ženklinimas:

Pateikiant informaciją, susijusią su jau patvirtinta paskirties gyvūnų rūšimi arkliais, reikia vartoti toliau pateikiamą teksto formulotę:

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS

Arkliai (nemaistiniai arkliai).

8. IŠLAUKA

Neregistruota naudoti arkliais, kurių mėsa ar pienas skirtas žmonių maistui.

Informacinis lapelis:

Pateikiant informaciją, susijusią su jau patvirtinta paskirties gyvūnų rūšimi arkliais, reikia vartoti toliau pateikiamą teksto formulotę:

4. INDIKACIJOS

Gentamicinui jautrių aerobinių gramneigiamų bakterijų sukeltoms arklių apatinių kvėpavimo takų infekcijoms gydyti.

5. KONTRAINDIKACIJOS

Nenaudoti, kai žinoma, kad gyvūno inkstų veikla sutrikusi.

Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

Neviršyti pasiūlyto dozavimo režimo ribų.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS

Arkliai (nemaistiniai arkliai).

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Arkliai:

Leisti į veną.

Viena 6,6 mg/kg kūno svorio dozė leidžiama į veną kartą per parą 3–5 dienas iš eilės.

Siekiant užtikrinti tinkamą vaisto dozavimą, reikia kuo tiksliau nustatyti gyvūno kūno svorį, kad būtų išvengta vaisto perdozavimo arba gydymo pernelyg maža vaisto doze. Neviršyti dozavimo režimo ribų.

Naudoti gentamiciną kumeliukams ir naujagimiams nerekomenduojama.

10. IŠLAUKA

Neregistruota naudoti arkliams, kurių mėsa ar pienas skirtas žmonių maistui.

12. SPECIALIEJI NURODYMAI

Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams.

Arkliai:

Gerai žinoma, kad net terapinėmis dozėmis naudojamas gentamicinas yra nefrotoksiškas. Taip pat yra pavienių pranešimų apie gentamicino ototoksiškumo atvejus. Pagal patvirtintą dozavimo režimą naudojamo gentamicino saugumo koeficientas nenustatytas. Gentamicino saugumo koeficientas yra *per se* nedidelis. Todėl šis vaistas gali būti naudojamas tik įvertinus jo naudos ir rizikos santykį, kurį atsakingas veterinarijos gydytojas turi įvertinti kiekvieno arklio atveju, atsižvelgdamas į kitus galimus gydymo būdus.

Siekiant sumažinti nefrotoksiškumo pavojų, gydomi gyvūnai turi gauti pakankamai skysčių, o prireikus jiems turi būti taikoma skysčių terapija.

Primygtinai rekomenduojama gentamicinu gydomus arklius atidžiai stebėti. t. y. tikrinti inkstų veiklos rodiklius kraujyje (pvz., kreatinino ir šlapalo kiekį) ir šlapime (pvz., gama gliutamilttransferazės ir kreatinino santykį). Terapinis gentamicino koncentracijos kraujyje stebėjimas taip pat rekomenduojamas, nes žinoma, kad viršutinė ir apatinė susidariusios gentamicino koncentracijos plazmoje ribos pavienių gyvūnų kraujyje gali skirtis. Jeigu yra galimybė stebėti vaisto koncentraciją kraujyje, tikslinė viršutinė gentamicino koncentracijos plazmoje riba turėtų būti maždaug 16–20 µg/ml. Ypatingo atsargumo reikėtų laikytis gentamiciną naudojant kartu su kitais vaistais, kurie gali būti nefrotoksiški (pvz., vaistais, kurių sudėtyje yra nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, furozemido ir kitų aminoglikozidų).

Gentamicino saugumas kumeliukams neištirtas; žinių apie kitus gentamicino sukeltus reiškinius kumeliukų, ypač naujagimių, inkstams taip pat nėra. Šiuo metu turimos žinios leidžia manyti, kad, palyginti su suaugusiais arkliais, kumeliukams, ypač naujagimiams kyla didesnis gentamicino sukeltos nefrotoksiškumo pavojus. Gentamicino klirensas iš naujagimių kumeliukų inkstų yra lėtesnis, nei iš suaugusiųjų. Saugumo koeficiento naujagimiams kumeliukams nenustatyta. Todėl šio vaisto nerekomenduojama naudoti kumeliukams.

Esant galimybei, vaistas turi būti naudojamas remiantis iš gyvūno išskirtų bakterijų jautrumo tyrimų rezultatais. Gentamicinas yra siauro spektro gramneigiamas bakterijas veikianti antimikrobinė medžiaga, kuri neveikia anaerobinių bakterijų ir mikoplazmų. Gentamicinas neįsiskverbia nei į ląstelių vidų, nei į abscesus. Gentamiciną deaktyvina susidarę uždegiminio proceso produktai, mažai deguonies turinti aplinka ir žemas pH.

Neviršyti dozavimo režimo ribų. Nukrypus nuo vaisto apraše pateiktos vaisto naudojimo instrukcijos, didėja nefrotoksiškumo pavojus ir gali padidėti gentamicinui atsparių bakterijų paplitimas.

Ypatingo atsargumo reikėtų laikytis gentamiciną naudojant seniems arkliams arba arkliams, kurie karščiuoja, kuriems prasidėjusi endotoksemija, sepsis ir diagnozuota dehidratacija.

Vaikingumas

Saugumas kumelingoms kumelėms neištirtas. Tačiau atlikus tyrimus su laboratoriniais gyvūnais, surinkta duomenų, kurie patvirtina toksinį vaisto poveikį vaisiaus inkstams. Naudoti tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudos ir rizikos santykį.