

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumi, zāļu forma, stiprums, dzīvnieku sugas, lietošanas veids, reģistrācijas apliecības īpašnieks dalībvalstīs

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austrija	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, kumelji, liellopi, teļi, cūkas, suņi, kaķi
Beļģija	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Beļģija	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, liellopi, cūkas, suņi un kaķi
Beļģija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Īrija	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi (zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus)
Horvātija	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Horvātija	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, zirgi (no kuriem neiegūst pārtikas produktus), cūkas, suņi un kaķi
Horvātija	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Horvātija	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, suņi, kaķi
Čehijas Republika	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Itālija	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Teļi, kumelji un cūkas viena mēneša vecumā

Dalibvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga
Dānija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Īrija	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi
Igaunija	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Igaunija	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, zirgi, cūkas
Vācija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Vācija	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, kas apstiprināti, ka nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā, kaķi, suņi
Vācija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Vācija	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, kas apstiprināti, ka nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā, kaķi, suņi
Vācija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vācija	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, kas apstiprināti, ka nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā, kaķi, suņi

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga
Vācija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vācija	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, kas apstiprināti, ka nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā, kaķi, suņi
Vācija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vācija	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, kas apstiprināti, ka nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā, kaķi, suņi
Vācija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Vācija	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, zirgi, kas apstiprināti, ka nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā, kaķi, suņi
Islande	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Īrija	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi
Īrija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Īrija	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, kas apstiprināti, ka nav paredzēti kaušanai, lai lietotu pārtikā.
Latvija	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Vācija	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Kaķi, liellopi, suņi, zirgi

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga
Latvija	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgārija	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas, kaķi, liellopi, suņi, zirgi
Latvija	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Beļģija	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas, liellopi, suņi, zirgi
Latvija	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Vācija	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Cūkas, kaķi, liellopi, suņi, zirgi
Lietuva	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Vācija	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Kaķi, suņi, liellopi, cūkas, zirgi
Lietuva	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Vācija	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, kumelji, liellopi, teļi, cūkas, sivēni, atšķirti sivēni, suņi un kaķi
Lietuva	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Nīderlande	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, teļi, cūkas, sivēni, zirgi, kaķi un suņi.
Lietuva	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Spānija	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arklīams, galvijams, kiauļēms, šunims ir katēms	Gentamicin	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, zirgi, cūkas, suņi un kaķi

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Spānija	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Suņi, kaži, cūkas, sivēni, liellopi, teļi, zirgi
Portugāle	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil n° 88 7° Esq 1700-073 Lisboa Portugāle	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, zirgi, suņi un kaži
Slovākija	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Itālija	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Kumeļi, teļi un zīdāmi dzīvnieki — pirmo dzīves mēnesi
Spānija	SUPER 'S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spānija	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, liellopi, suņi un kaži
Spānija	SUPER 'S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spānija	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, liellopi, suņi un kaži
Spānija	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Spānija	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, liellopi, suņi un kaži

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga
Spānija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Īrija	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi (zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus).
Spānija	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Spānija	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, liellopi, suņi un kaķi
Spānija	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Spānija	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, liellopi, suņi un kaķi
Spānija	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Spānija	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, suņi, kaķi
Spānija	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spānija	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, liellopi, suņi un kaķi
Spānija	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Spānija	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, liellopi, suņi un kaķi

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga
Spānija	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Spānija	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, liellopi, suņi un kaķi
Spānija	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Spānija	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, liellopi, suņi un kaķi
Spānija	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Díez, 49- 57 24010 León Spānija	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, liellopi, cūkas, suņi un kaķi
Spānija	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spānija	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, liellopi un cūkas
Spānija	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Spānija	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi (teļi līdz 250 kg), cūkas (zīdāmās cūkas), zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, suņi un kaķi

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga
Spānija	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spānija	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, liellopi, suņi un kaķi
Zviedrija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Īrija	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi
Lielbritānija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Īrija	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas grozījumu pamatojums

Vispārējais kopsavilkums par veterināro zāļu, kas satur gentamicīnu, šķīduma injekcijām zirgiem zinātnisko izvērtējumu (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Gentamicīns ir aminoglikozīdu antibiotika, kas indicēta dažādu bakteriālu infekciju ārstēšanai. Parasti tas tiek lietots kā sulfātu sāls. Veterinārijā gentamicīnu galvenokārt lieto kā šķīdumu injekcijām cūkām, liellopiem un zirgiem un kā iekšķīgi lietojamu šķīdumu mājuputniem. Vēl to lieto cilvēkiem, parasti kā šķīdumu injekcijām intramuskulārai ievadīšanai. Pašlaik tas ir iekļauts Pasaules Veselības organizācijas (PVO) cilvēkiem lietojamo svarīgāko zāļu sarakstā.

Dānijā, kā attiecīgajā dalībvalstī, atbilstoši Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktam, t. i., ar ģenērisku pieteikumu, savstarpējās atzīšanas procedūrā (*MRP*) iesniedza pieteikumu zālēm *Genta Equine* 10 % šķīdumam injekcijām zirgiem, kuru aktīvā viela ir gentamicīns. Atsauces zāles ir *Gentaject* 10 % šķīdums injekcijām zirgiem, kas ir reģistrēts Īrijā kopš 1988. gada (VPA 10976/2/1; *Franklin Pharmaceuticals Ltd*). Tā kā atsauces zāles ir reģistrētas tikai Īrijā, šajā *MRP* ir iesniegts pieteikums Eiropas atsauces zāļu konceptam. Šajā *MRP* Dānija atzīmēja, ka sākotnējām un ģenēriskajām zālēm ir atšķirīgas indikācijas un devu režīmi.

Pamatojoties uz *Gentaject* 10 % šķīduma relatīvi mazo apstiprināto devu un indicētajiem mērķa patogēniem un ņemot vērā pierādījumus no nesenām zinātniskām publikācijām, Dānija izteica šaubas vai šīm zālēm piedāvātās indikācijas un devas režīmu atbalsta atbilstoši dati. Apšaubīja, vai zāles ir efektīvas šīm indikācijām un vai zemās apstiprinātās devas var palielināt zirgu baktēriju rezistences biežumu pret gentamicīnu. Turklāt lielākas apstiprinātās devas (piem., *Genta Equine* 10 % šķīdums injekcijām) var apdraudēt dzīvnieku drošumu, jo zināms, ka gentamicīns ir nefrotoksisks. Tādēļ šo zāļu lietošana var nopietni apdraudēt dzīvnieku veselību efektivitātes trūkuma dēļ, kā arī dzīvnieku drošumu. Turklāt antibakteriālās rezistences rašanās pret gentamicīnu nopietni apdraudētu gan cilvēku, gan dzīvnieku veselību.

Tika konstatēts, ka šīm divām zālēm indikācijas nebūtu unikālas un ka ES reģistrētas citas gentamicīnu saturošas injicējamas veterinārās zāles dažādās devās, un šīs bažas un apsvērumi attiektos arī uz tām.

Tādēļ 2014. gada 14. februārī Eiropas Zāļu aģentūrai (Aģentūrai) atbilstoši Direktīvas 2001/82/EK 35. pantam Dānija iesniedza pārvērtēšanas procedūru visām gentamicīnu saturošām veterinārām zālēm, kas ir šķīdums injekcijām ievadīšanai zirgiem. Veterināro zāļu komitejai (*CVMP*) bija jāvienādo attiecīgo zāļu indikācija(-s) un devu režīmi, ņemot vērā pieejamos datus, īpašu uzmanību pievēršot mērķa dzīvnieku drošumam.

Pamatojoties uz Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu, pārvērtēšanas procedūrās Komitejai jāiesniedz skaidri formulēts jautājums. Komiteja atzīmē, ka saskaņā ar Direktīvas 36. pantu tās pienākums ir izskatīt jautājumu un atbilstošajā termiņā izsniegt argumentētu viedokli. Pārvērtēšanas procedūru fokuss ir ierobežots līdz veterināro zāļu kvalitātes, drošuma un efektivitātes izvērtēšanai. Tādēļ turpmāk ir izskatīti tikai *CVMP* uzdotā pārvērtēšanas ziņojuma zinātniskie jautājumi un par tiem ziņots.

CVMP atzīmē, ka gentamicīnam zirgiem nav *MRL*. Tiek uzskatīts, ka šajā pārskatīšanas procedūrā apskatīto zāļu reģistrācijas apliecības, pamatojoties uz Direktīvas 2001/82/EK 6. panta 3. punktu, ir izsniegušas nacionālās kompetentās iestādes. Komitejas pārziņā nav ES tiesību aktu interpretācija un izskatīšana vai jautājums atbilst Direktīvas 6(3). panta tiesību normām, tādēļ pārskatīšanas procedūras izvērtējumā šie jautājumi netiek izskatīti.

2. Pieejamo datu apspriešana

Pašlaik gentamicīnu saturošas injicējamas veterinārās zāles zirgiem ir reģistrētas ES vairāku indikāciju ārstēšanai, tostarp vairākām plašām indikācijām, tādām kā dažādu mērķa patogēnu izraisītām elpceļu, kuņģa un zarnu trakta un uroģenitālā trakta infekcijām. Tas primāri ir zāļu ātrās baktericīdās iedarbība pret gramnegatīvām baktērijām dēļ, jo pret tām ir tikai ierobežotas ārstēšanas iespējas, kā arī ķīmiskās stabilitātes un sinerģijas ar beta laktāmu antibiotikām dēļ. Apstiprinātie devas režīmi ievērojami atšķiras, diapazons ir 2–10 mg/kg ķermeņa svara intervālā 8–24 stundas 3–5 dienu laikā.

Vairums no gentamicīnu saturošām injicējamām zālēm zirgiem sākotnēji tika apstiprinātas 1980. un 1990. gados, kad (salīdzinot ar pašlaik pieejamām prasībām), lai atbalstītu indikācijas vai devu režīmus zirgiem, bija pieejami tikai ļoti ierobežoti dati.

Indikācijas

Tā kā, lai atbalstītu visas pašreizējās indikācijas zirgiem, pieejami tikai ļoti ierobežoti dati, *CVMP* savu pārskatu galvenokārt fokusēja uz pašreizējās zinātniskās literatūras izvērtējumu un minimālās inhibējošās koncentrācijas (*MIC*) datiem.

Komiteja secināja, ka dati neatbalsta vairumu no pašreizējām plašajām indikācijām. Datu trūkuma un ierobežoto zinātnisko pierādījumu dēļ atbalstīja tikai šauru indikāciju, t. i., "Dziļo elpceļu infekciju, ko izraisījušas pret gentamicīnu jutīgas aerobas gramnegatīvas baktērijas, zirgiem ārstēšanai". Šī indikācija atbilst gentamicīna izplatīšanās modelim, kas primāri ir ekstracelulārajā šķīdumā.

Komiteja uzskatīja, ka, lai gentamicīnu saturošas injicējamas zāles apstiprinātu citām indikācijām, pieteikuma iesniedzējiem/reģistrācijas apliecības īpašniekiem (*MAH*) ir jāiesniedz mūsdienīgām prasībām atbilstoši dati.

Devu režīms

Šajā pārskatīšanā iesniedza tikai viena patentēta pētījuma datus, kas atbalstīja zālēm apstiprināto devas režīmu. *CVMP* uzskatīja, ka šis pētījums bija tikai daļēji noderīgs izvērtējumam. Visus citus devu režīmus apstiprina ekspertu pārskati, zinātniskas publikācijas un *PF/PD* īpašības. Turklāt zināms, ka gentamicīns ir viens no visvairāk nefrotoksiskajiem aminoglikozīdiem ar ļoti šauru drošuma robežvērtību, kas ir īpaši nozīmīgi jauniem dzīvniekiem, t. i., kumeljiem. Tomēr nav veikti mērķa dzīvnieku drošuma pētījumi, īpaši jautājumā par gentamicīna ierosinātu nefrotoksiskumu, izmantojot pamatotu zinātnisko pētījumu modeli, ko iesaka *VICH* 43. vadlīnijas¹, pētot reģistrētos devu režīmus un ievadīšanas veidus pieaugušiem zirgiem un kumeljiem. *CVMP* konsultējās ar Antibiotiku darba grupu (*AWP*) un Efektivitātes darba grupu (*EWP*) par drošu devu režīmu vairākos aspektos, gentamicīnu lietojot zirgiem.

Pamatojoties uz visiem pieejamiem pierādījumiem, *CVMP* izlēma, ka, ņemot vērā no koncentrācijas atkarīgu antibiotiku vēlamās *PK/PD* īpašības, t. i., optimālā maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) ar *MIC* attiecību 8–10, un pieņemot, ka bakteriālā $MIC \leq 2 \mu\text{g/ml}$ efektīva deva būtu 6,6 mg gentamicīna/kilograms ķermeņa svara, ievadīts intravenozi vienu reizi dienā. *CVMP* izlēma, ka šo devu atbalsta klīniskā pieredze, ņemot vērā, ka pieaugušiem zirgiem ievadīšana vienu reizi dienā samazinās nefrotoksicitātes risku (salīdzinot ar ievadīšanu vairākas reizes dienā), kā arī adaptīvas rezistences teorētiskā koncepta risku.

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

Tādēļ Komiteja secināja, ka pieaugušiem zirgiem, lietojot atbilstoši zāļu aprakstam, efektīvu devu nodrošinātu viena deva 6,6 mg gentamicīna uz kilogramu ķermeņa svara, kas tiek ievadīta intravenozi reizi dienā 3–5 secīgas dienas.

Tomēr konstatēja, ka kumeljiem, īpaši jaundzimušiem, efektīvs devas režīms un mērķa dzīvnieka drošums nozīmīgi atšķiras no pieaugušiem zirgiem. Kumeļa dzīves pirmajās 2 nedēļās gentamicīna farmakokinētika nozīmīgi mainās — salīdzinot ar pieaugušiem, jaundzimušiem kumeljiem daudz grūtāk sasniegt gentamicīna koncentrāciju plazmā un gentamicīns ilgāk atrodas organismā, īpaši nierēs, tādēļ ir lielāka iespēja gentamicīna ierosinātam nefrotoksiskumam. Injicējamu gentamicīna zāļu zirgiem mērķa dzīvnieka drošums lietošanai kumeljiem nav uzskatāma par pierādītu. Tādēļ zāļu lietošana kumeljiem nav ieteicama.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Pašlaik gentamicīnu saturošas injicējamās veterinārās zāles zirgiem ir reģistrētas ES vairāku indikāciju ārstēšanai, tostarp, vairākām plašām indikācijām, tādām kā dažādu mērķa patogēnu izraisītām elpceļu, kuņģa un zarnu trakta un uroģenitālā trakta infekcijām. Apstiprinātie devas režīmi ievērojami atšķiras, diapazons ir 2–10 mg/kg ķermeņa svara intervālā 8–24 stundas 3–5 dienu laikā.

Indikāciju diapazona un devas režīma atbalstam ir pieejami tikai ļoti ierobežoti dati, un *CVMP* pieprasīja pārskatīt pieejamos datus un ieteikt zinātniski pamatotas indikācijas un drošu un efektīvu devu režīmu zirgiem.

Ieguvumu novērtējums

Gentamicīnu lieto kā pirmās vai otrās izvēles ārstēšanu zirgiem vairākās klīniskās situācijās. Tas primāri ir zāļu ātrās baktericīdās iedarbības pret gramnegatīvām baktērijām dēļ, kā arī ķīmiskās stabilitātes un sinerģijas ar beta laktāmu antibiotikām dēļ.

Turklāt zirgiem pret gramnegatīvām baktērijām ir tikai ierobežotas ārstēšanas iespējas, un klīniskajā pieredzē ir pierādīts, ka gentamicīns ir efektīvs pieaugušiem zirgiem, lietojot 6,6 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi dienā (intravenozi) 3–5 dienas.

Pašlaik nav pieejami pietiekami dati, lai atbalstītu pašlaik apstiprinātās indikācijas. Datu trūkuma un ierobežoto zinātnisko pierādījumu dēļ *CVMP* atbalstīja tikai šauru indikāciju, t. i., "Dziļo elpceļu infekciju, ko izraisījušas pret gentamicīnu jutīgas aerobas gramnegatīvas baktērijas, zirgiem ārstēšanai".

Riska novērtējums

Mērķa dzīvniekiem gentamicīnu lietojot terapeitiskās devās, galvenais risks ir nefrotoksicitāte. Reģistrāciju apliecību īpašnieki neiesniedza pētījumus par pašlaik apstiprināto devu režīmu drošuma robežvērtībām, un šādi pētījumi nav atrodami zinātniskajā literatūrā. Pieaugušiem zirgiem *CVMP* ieteica devas režīmu 6,6 mg/kg ķermeņa svara vienu reizi dienā 3–5 dienas, zāļu informācijā norādot striktus brīdinājumus par mērķa dzīvnieku drošuma datu trūkumu. Īpašas bažas par nefrotoksicitāti ir, lietojot kumeljiem. Tādēļ *CVMP* uzskata, ka kumeljiem nedrīkst norādīt devas režīmu un no zāļu informācijas jādzēš pašlaik apstiprinātie devu režīmi kumeljiem, jo trūkst datu par mērķa dzīvnieku drošumu, īpaši jautājumos par nefrotoksicitāti.

Gentamicīna zāļu pārmērīga lietošana var palielināt adaptīvās rezistences teorētiskā koncepta risku.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Zāļu lietošana ir ierobežota līdz indikācijai, kurā, pamatojoties uz pieejamajiem datiem un informāciju, gentamicīna lietošana tiek uzskatīta par efektīvu.

Piedāvāts vienādots devas režīms izmantošanai pieaugušiem zirgiem, kurā apstiprinātas no koncentrācijas atkarīgu antibiotiku vēlamās *PK/PD* īpašības un atspoguļoti par zirgiem pieejamie dati.

Zāļu informācijā iekļauti brīdinājuma teikumi un drošas lietošanas padomi, kas atspoguļo mērķa dzīvnieku drošuma datu trūkumu zirgiem un kumeljiem.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums

CVMP secināja, ka gentamicīnu saturošu injicējamo veterināro zāļu ieguvuma un riska attiecība ir pozitīva lietošanai zirgiem šai indikācijai:

“Dziļo elpceļu infekciju, ko izraisījušas pret gentamicīnu jutīgas gramnegatīvas baktērijas, zirgiem ārstēšanai”.

CVMP vēl secināja, ka gentamicīnu saturošu injicējamo veterināro zāļu ieguvuma un riska attiecība ir pozitīva, ja devas apraksts pieaugušiem zirgiem (ar atbilstošiem brīdinājumiem un padomiem par devām) tiek mainīts uz šādu:

“Viena deva 6,6 mg/kg ķermeņa svara ievadāma intravenozi vienu reizi dienā 3–5 secīgas dienas.

Lai nodrošinātu precīzu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk pārāk mazas vai pārāk lielas devas novēršanai. Nedrīkst pārsniegt devas režīmu.”

CVMP secināja, ka gentamicīnu saturošu injicējamo veterināro zāļu ieguvuma un riska attiecība ir negatīva lietošanai kumeljiem. Tādēļ zāļu lietošana kumeljiem nav ieteicama.

Zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas grozījumu pamatojums

Tā kā:

- pamatojoties uz pieejamiem datiem, *CVMP* uzskatīja, ka III pielikumā noteiktās indikācijas tika pamatotas;
- pamatojoties uz pieejamiem datiem, *CVMP* uzskatīja, ka devu režīms jāmaina, kā aprakstīts III pielikumā;
- pamatojoties uz pieejamiem datiem, *CVMP* uzskatīja, ka visas citas indikācijas un devu režīmi zirgiem ir jādzēš no zāļu apraksta;
- *CVMP* uzskatīja, ka kopējā ieguvumu un riska attiecība veterinārajām zālēm (skatīt I pielikumu) ir pozitīva, tas attiecas uz grozījumiem zāļu aprakstā;

CVMP iesaka veikt izmaiņas gentamicīnu saturošu veterināro zāļu, kas pieejamas kā šķīdums injekcijām zirgiem, lai zāļu apraksti, marķējuma teksti un lietošanas instrukcijas tiktu laboti, kā norādīts III pielikumā.

III pielikums

**Zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas
attiecīgo apakšpunktu grozījumi**

Zāļu apraksts

Par jau apstiprināto mērķa sugu zirgi izmantojams turpmāk norādītais formulējums.

4.1. Mērķa sugas

Zirgi (zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus).

4.2. Lietošanas indikācijas, norādot mērķsugu

Dziļo elpceļu infekciju, ko izraisa izveidota pret gentamicīnu jutīgas aerobas gramnegatīvas baktērijas, zirgiem ārstēšanai.

4.3. Kontrindikācijas

Nelietot, ja zināms par nieru darbības traucējumiem.

Nelietot gadījumā, ja ir zināma paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Nepārsniedz norādīto devu režīmu.

4.5. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Zirgi:

labi zināms, ka gentamicīns, pat terapeitiskās devās, ierosina nefrotoksicitāti. Ir izolēti ziņojumi par ototoksicitātes gadījumiem, lietojot gentamicīnu. Apstiprinātajam devu režīmam nav noteiktas drošuma robežvērtības. Pašam par sevi gentamicīnam ir šaura drošuma robežvērtība. Tādēļ zāles drīkst lietot, tikai pamatojoties uz par katru atsevišķo zirgu atbildīgā veterināra ķirurga veikto ieguvumu un risku attiecību, ņemot vērā pieejamās alternatīvās ārstēšanas.

Lai samazinātu nefrotoksicitātes risku, ārstējamiem dzīvniekiem jānodrošina atbilstoša hidratācija un, ja nepieciešams, jāuzsāk šķīdumu terapija.

Stingri ieteicams rūpīgi novērot ar gentamicīnu ārstētos zirgus. Šajā novērošanā iekļaujama attiecīgo nieru parametru asinīs (t. i., kreatinīns un urīnviela) un urīna analīzes (t. i. gamma glutamiltransferāzes/kreatinīna attiecība) izvērtēšana. Vēl ieteicams terapeitiski novērot gentamicīna koncentrāciju asinīs, jo zināms, ka atsevišķiem dzīvniekiem atšķiras maksimālā un minimālā gentamicīna koncentrācija plazmā. Ja pieejama asins novērošana, mērķa maksimālajai gentamicīna koncentrācijai plazmā jābūt aptuveni 16–20 µg/ml.

Īpaša uzmanība jāievēro, kad gentamicīns tiek ievadīts kopā ar citām potenciāli nefrotoksiskām zālēm (saturot, piem., NPL, furosemīdu un citus aminoglikozīdus).

Gentamicīna drošums nav noteikts kumeljiem, un trūkst zināšanu par gentamicīna papildu iedarbību uz kumelju, īpaši jaundzimušo, nierēm. Pašreizējās zināšanas norāda, ka kumeljiem, īpaši jaundzimušiem, salīdzinot ar pieaugušiem, ir lielāks gentamicīna ierosinātas nefrotoksicitātes risks. Salīdzinot jaundzimušu kumelju un pieaugušu zirgu nieres, noteikts, ka kumeljiem gentamicīna izvadīšana ir lēnāka. Turklāt jaundzimušiem kumeljiem nav noteikta drošuma robežvērtība. Tādēļ zāles nav ieteicams lietot kumeljiem.

Kad vien iespējams, zāļu lietošanas pamatā ir jābūt no dzīvnieka iegūtu baktēriju jutības testēšanai.

Gentamicīns ir šaura spektra gramnegatīvu antibakteriāls līdzeklis, kas neietekmē anaerobas baktērijas un mikoplazmas. Gentamicīns nenonāk intracelulāri vai abscesos. Gentamicīna aktivitāti mazina iekaisuma atlieku klātbūtne, vides ar mazu skābekļa daudzumu un zemu pH.

Nedrīkst pārsniegt devas režīmu. Ja zāles tiek izmantotas atšķirīgi no zāļu apraksta norādījumiem, palielinās nefrotoksicitātes risks un var palielināties baktēriju rezistence pret gentamicīnu.

Īpaša uzmanība jāievēro, ja gentamicīns tiek lietots veciem zirgiem vai zirgiem ar drudzi, endotoksēmiju, sepsi un dehidratāciju.

4.7. Lietošana grūsnības, laktācijas vai olu dēšanas laikā

Drošums grūsniem zirgiem nav zināms. Tomēr pētījumos ar laboratorijas dzīvniekiem noteikti pierādījumi par augļa nefrotoksicitāti. Lietot tikai saskaņā ar atbildīgā veterinārārsta veiktā ieguvumu un riska novērtējumu.

4.9. Devas un lietošanas veids

Zirgi:

lietošanai intravenozi.

Viena deva 6,6 mg/kg ķermeņa svara ievadāma intravenozi vienu reizi dienā 3–5 secīgas dienas.

Lai nodrošinātu precīzu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk pārāk mazas vai pārāk lielas devas novēršanai. Nedrīkst pārsniegt devas režīmu.

Gentamicīnu nav ieteicams lietot kumeļiem un jaundzimušajiem.

4.11. Ierobežojumu periods(i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Nav apstiprinātas lietošanai dzīvniekiem, kas ražo gaļu vai pienu cilvēku patēriņam.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: antibakteriālas zāles sistēmiskai lietošanai, gentamicīns.

ATĶ vet kods: QJ01GB03

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Gentamicīna sulfātam piemīt no koncentrācijas atkarīgas baktēriju iznīcināšanas īpašības. Šim gramnegatīvajam patogēnam iznīcināšanas ātrums palielinās, kad gentamicīna koncentrācija palielinās virs minimālās koncentrācijas (*MIC*), optimālās maksimālās seruma koncentrācijas (C_{max}) attiecība ar *MIC* ir 8–10.

Gentamicīna sulfāts ir baktericīds, kas iedarbojas, neatgriezeniski saistoties ar 30S ribosomu apakšvienībām un darbojoties divos dažādos mehānismos. Vienā mehānismā gentamicīns var ietekmēt pareizo aminoskābju polimerizāciju un pagarināšanu. Šis mehānisms notiek, ja ir liela koncentrācija. Cits mehānisms dominē, ja koncentrācija ir zema, tRNS nepareizi nolasa aminoskābju kodonus un tiek traucēta pārlasišana. Tādēļ tiek veikta nepareiza aminoskābju sekvenēšana un ražoti absurdi proteīni. Viela ir ļoti polāra, hidrofila un iespējams, ka vielas transports ir aktīvs process, kas cieši saistīts ar elektronu transportu, oksidatīvu fosforilāciju un šūnas membrānas elpošanas kvinoniem. Gentamicīns primāri tiek izplatīts ekstracelulārajos šķīdumos. Gentamicīns netiek izplatīts cerebrospinalajā šķīdumā. Gentamicīnu vislabāk uzskatīt par šaura spektra gramnegatīvu baktericīdu antibiotiku (piem., *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). Gentamicīns neiedarbojas uz anaerobām baktērijām un mikoplazmām. Gentamicīns nenonāk intracelulāri vai abscesos. Gentamicīna aktivitāti mazina iekaisuma atlieku klātbūtne, vides ar mazu skābekļa daudzumu un zemu pH. Gentamicīns tiek izvadīts neizmainītā formā caur nierēm ar glomerulu filtrāciju, līdz pat 85–95 % devas.

Ir vairāki mehānismi, kuru dēļ vairāki baktēriju celmi ir attīstījuši rezistenci pret aminoglikozīdiem, piemēram, gentamicīnu. Enzimātiska modifikācija ir visbiežāk sastopamais aminoglikozīdu rezistences veids. Ir noteikti vairāk nekā 50 dažādi enzīmi. Enzimātiskās modifikācijas dēļ rodas augstāka līmeņa rezistence. Aminoglikozīdus modificējošos enzīmus kodējošie gēni parasti atrodami plazmīdās un transpozonos.

Ir trīs aminoglikozīdus modificējošo enzīmu veidi:

1. N-acetiltransferāzes (AAC) – katalizē amino grupas acetil CoA-atkarīgo acetilāciju;
2. O-adeniltransferāzes (ANT) – katalizē hidroksilgrupas ATF-atkarīgo adenilāciju;
3. O-fosfotransferāzes (APH) – katalizē hidroksilgrupas ATF-atkarīgo fosforilāciju.

Divi citi rezistences mehānismi ir ribosomāla mutācija aminoglikozīdu piesaistes vietā, 30S apakšvienībā un baktērijas, kas samazina aminoglikozīdu caurlaidību.

Marķējums

Par jau apstiprināto mērķa sugu zirgiizmantojams turpmāk norādītais formulējums.

5. MĒRĶA SUGAS

Zirgi (zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus).

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav apstiprinātas lietošanai dzīvniekiem, kas ražo gaļu vai pienu cilvēku patēriņam.

Lietošanas instrukcija:

Par jau apstiprināto mērķa sugu zirgi izmantojams turpmāk norādītais formulējums.

4. INDIKĀCIJA(-S)

Dziļo elpceļu infekciju, kas izraisījušas pret gentamicīnu jutīgas aerobas gramnegatīvas baktērijas, zirgiem ārstēšanai.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot, ja zināms par nieru darbības traucējumiem.

Nelietot gadījumā, ja ir zināma paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Nepārsniegt norādīto devu režīmu.

7. MĒRĶA SUGAS

Zirgi (zirgi, no kuriem neiegūst pārtikas produktus).

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIĒKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Zirgi:

lietošanai intravenozi.

Viena deva 6,6 mg/kg ķermeņa svara ievadāma intravenozi vienu reizi dienā 3–5 secīgas dienas.

Lai nodrošinātu precīzu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk pārāk mazas vai pārāk lielas devas nodrošināšanai. Nedrīkst pārsniegt devas režīmu.

Gentamicīnu nav ieteicams lietot kumeļiem un jaundzimušajiem.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav apstiprinātas lietošanai dzīvniekiem, kas ražo gaļu vai pienu cilvēku patēriņam.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši norādījumi lietošanai dzīvniekiem

Zirgi:

labi zināms, ka gentamicīns, pat terapeitiskās devās, ierosina nefrotoksicitāti. Ir izolēti ziņojumi par ototoksicitātes gadījumiem, lietojot gentamicīnu. Apstiprinātajam devu režīmam nav noteiktas drošuma robežvērtības. Pašam par sevi gentamicīnam ir šaura drošuma robežvērtība. Tādēļ zāles drīkst lietot, tikai pamatojoties uz par katru atsevišķo zirgu atbildīgā veterināra ķirurga veikto ieguvumu un risku attiecību, ņemot vērā pieejamās alternatīvās ārstēšanas.

Lai samazinātu nefrotoksicitātes risku, ārstējamiem dzīvniekiem jānodrošina atbilstoša hidratācija un, ja nepieciešams, jāuzsāk šķīdumu terapija.

Stingri ieteicams rūpīgi novērot ar gentamicīnu ārstētos zirgus. Šajā novērošanā iekļaujama attiecīgo nieru parametru asinīs (t. i., kreatinīns un urīnviela) un urīna analīzes (t. i., gamma glutamiltransferāzes/kreatinīna attiecība) izvērtēšana. Vēl ieteicams terapeitiski novērot gentamicīna koncentrāciju asinīs, jo zināms, ka atsevišķiem dzīvniekiem atšķiras maksimālā un minimālā gentamicīna koncentrācija plazmā. Ja pieejama asins novērošana, mērķa maksimālajai gentamicīna koncentrācijai plazmā jābūt aptuveni 16–20 µg/ml.

Īpaša uzmanība jāievēro, ja gentamicīns tiek ievadīts kopā ar citām potenciāli nefrotoksiskām zālēm (saturot, piem., NPL, furosemīdu un citus aminoglikozīdus).

Gentamicīna drošums nav noteikts kumeļiem, un trūkst zināšanu par gentamicīna papildu iedarbību uz kumeļu, īpaši jaundzimušo, nierēm. Pašreizējās zināšanas norāda, ka kumeļiem, īpaši jaundzimušiem, salīdzinot ar pieaugušiem, ir lielāks gentamicīna ierosinātas nefrotoksicitātes risks. Salīdzinot jaundzimušu kumeļu un pieaugušu zirgu nieres, noteikts, ka kumeļiem gentamicīna izvadīšana ir lēnāka. Turklāt jaundzimušiem kumeļiem nav noteikta drošuma robežvērtība. Tādēļ zāles nav ieteicams lietot kumeļiem.

Kad vien iespējams, zāļu lietošanas pamatā ir jābūt no dzīvnieka iegūtu baktēriju jutības testēšanai. Gentamicīns ir šaura spektra gramnegatīvu antibakteriāls līdzeklis, kas neietekmē anaerobas baktērijas un mikoplazmas. Gentamicīns nenonāk intracelulāri vai abscesos. Gentamicīna aktivitāti mazina iekaisuma atlieku klātbūtne, vides ar mazu skābekļa daudzumu un zemu pH.

Nedrīkst pārsniegt devas režīmu. Ja zāles tiek izmantotas atšķirīgi no zāļu apraksta norādījumiem, palielinās nefrotoksicitātes risks un var palielināties baktēriju rezistence pret gentamicīnu.

Īpaša uzmanība jāievēro, ja gentamicīns tiek lietots veciem zirgiem vai zirgiem ar drudzi, endotoksēmiju, sepsi un dehidratāciju.

Grūsnība:

Drošums grūsniem zirgiem nav zināma. Tomēr pētījumos ar laboratorijas dzīvniekiem noteikti pierādījumi par augļa nefrotoksicitāti. Lietot tikai saskaņā ar atbildīgā veterinārārsta veiktā ieguvumu un riska novērtējumu.