

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkten van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten en aanvragers/houders van de vergunningen voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Oostenrijk	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Oostenrijk	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Paarden, veulens, runderen, kalveren, varkens, honden, katten
België	EMDOKA bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten België	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Paarden, runderen, varkens, honden en katten
België	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ierland	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Paarden (niet- voedselproducerende paarden)
Kroatië	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Kroatië	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, paarden (niet- voedselproducerend), varkens, honden en katten
Kroatië	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Kroatië	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, paarden, honden, katten
Tsjechië	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Italië	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Kalveren, veulens en biggen van één maand oud
Denemarken	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ierland	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Paarden

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Estland	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Estland	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, paarden, varkens
Duitsland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Duitsland	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, paarden die zijn aangemerkt als niet bestemd voor slacht voor menselijke consumptie, katten, honden
Duitsland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Duitsland	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, paarden die zijn aangemerkt als niet bestemd voor slacht voor menselijke consumptie, katten, honden
Duitsland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Duitsland	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, paarden die zijn aangemerkt als niet bestemd voor slacht voor menselijke consumptie, katten, honden
Duitsland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Duitsland	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, paarden die zijn aangemerkt als niet bestemd voor slacht voor menselijke consumptie, katten, honden

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Duitsland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Duitsland	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, paarden die zijn aangemerkt als niet bestemd voor slacht voor menselijke consumptie, katten, honden
Duitsland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Duitsland	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, paarden die zijn aangemerkt als niet bestemd voor slacht voor menselijke consumptie, katten, honden
IJsland	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ierland	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Paarden
Ierland	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ierland	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Paarden die zijn aangemerkt als niet bestemd voor slacht voor menselijke consumptie
Letland	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Duitsland	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Katten, runderen, honden, paarden
Letland	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgarije	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens, katten, runderen, honden, paarden

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Letland	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten België	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens, runderen, honden, paarden
Letland	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Duitsland	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens, katten, runderen, honden, paarden
Litouwen	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Duitsland	Genta 100 mg/ml, injectie	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Katten, honden, runderen, varkens, paarden
Litouwen	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Duitsland	Gentacin, injectie	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Oplossing voor injectie	Paarden, veulens, runderen, kalveren, varkens, biggen, gespeende biggen, honden en katten
Litouwen	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Nederland	GENTA-JECT, injectie	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, kalveren, varkens, biggen, paarden, katten en honden
Litouwen	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Spanje	GENTAYET 40 mg/ml injectie	Gentamicin	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, paardachtigen, varkens, honden en katten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Spanje	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Honden, katten, varkens, biggen, runderen, kalveren, paarden
Portugal	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, paarden, honden en katten
Slowakije	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emília Bologna Italië	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Veulens, kalveren, speenvarkens – in de eerste levensmaand
Spanje	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spanje	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Niet-voedselproducerende paarden, runderen, honden en katten
Spanje	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spanje	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Oplossing voor injectie	Niet-voedselproducerende paarden, runderen, honden en katten
Spanje	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Spanje	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Niet-voedselproducerende paarden, runderen, honden en katten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Spanje	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ierland	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Paarden (niet- voedselproducerende paarden)
Spanje	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Spanje	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Niet- voedselproducerende paarden, runderen, honden en katten
Spanje	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro- Reus Reus 43206 Tarragona Spanje	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Niet- voedselproducerende paarden, runderen, honden en katten
Spanje	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Spanje	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Oplossing voor injectie	Paardachtigen die niet bestemd zijn voor menselijke consumptie, honden, katten
Spanje	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spanje	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Oplossing voor injectie	Paarden, runderen, honden en katten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Spanje	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Spanje	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Niet-voedselproducerende paarden, runderen, honden en katten
Spanje	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Spanje	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Oplossing voor injectie	Niet-voedselproducerende paarden, runderen, honden en katten
Spanje	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Spanje	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Niet-voedselproducerende paarden, runderen, honden en katten
Spanje	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Spanje	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Niet-voedselproducerende paarden, runderen, varkens, honden en katten
Spanje	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spanje	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Niet-voedselproducerende paarden, runderen en varkens

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten
Spanje	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Spanje	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen (kalveren tot 250 kg), varkens (speenvarkens), paardachtigen die niet zijn bestemd voor menselijke consumptie, honden en katten
Spanje	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spanje	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oplossing voor injectie	Niet- voedselproducerende paarden, runderen, honden en katten
Zweden	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ierland	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Paarden
Verenigd Koninkrijk	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ierland	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Paarden (niet- voedselproducerend)

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van diergeneesmiddelen die gentamicine bevatten en aangeboden worden in de vorm van oplossingen voor injectie om toe te dienen aan paarden (zie bijlage I)

1. Inleiding

Gentamicine is een aminoglycoside-antibioticum dat is geïndiceerd voor de behandeling van een verscheidenheid aan bacteriële infecties. Het middel wordt normaal gesproken gebruikt als het sulfaat-zout. Binnen de diergeneeskunde wordt gentamicine voornamelijk gebruikt als een oplossing voor injectie voor varkens, runderen en paarden en als een orale oplossing voor pluimvee. Het wordt ook gebruikt binnen de menselijke geneeskunde, doorgaans als een oplossing voor injectie voor intramusculaire toediening. Het middel is op dit moment opgenomen in de lijst van essentiële geneesmiddelen voor menselijk gebruik van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

Een aanvraag voor het middel Genta Equine 10% oplossing voor injectie voor paarden, dat gentamicine als werkzame stof bevat, werd ingediend bij Denemarken als betrokken lidstaat in een procedure van wederzijdse erkenning op de rechtsgrondslag van artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, d.w.z. een aanvraag voor een generiek middel. Het referentiegeneesmiddel is Gentaject 10% oplossing voor injectie voor paarden, dat in Ierland sinds 1988 is goedgekeurd (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Aangezien het referentiegeneesmiddel alleen in Ierland is goedgekeurd, is het concept van het Europese referentiegeneesmiddel toegepast bij deze procedure van wederzijdse erkenning. Tijdens deze procedure van wederzijdse erkenning merkte Denemarken op dat het oorspronkelijke geneesmiddel en de generieke producten verschillende indicaties en doseringsregimes hebben.

De relatief lage goedgekeurde dosis en de voor Gentaject 10% oplossing voor injectie geïndiceerde doelpathogenen vormden voor Denemarken aanleiding om zich zorgen te maken of de voorgestelde indicaties en het voorgestelde doseringsregime voor dit product worden ondersteund door voldoende gegevens, gelet op bewijsmateriaal uit recente wetenschappelijke publicaties. Er werd de vraag gesteld of het product voor deze indicaties werkzaam is en of de lage goedgekeurde doses op hun beurt mogelijk de resistentiepercentages onder bacteriën bij paardachtigen tegen gentamicine verhogen. Verder kunnen hogere goedgekeurde doses (bijv. Genta Equine 10% oplossing voor injectie) een gevaar vormen voor de doeldiergeveiligheid vanwege de bekende nefrotoxiciteit van gentamicine. Derhalve kan het gebruik van deze producten een ernstig risico voor de diergezondheid meebrengen voor wat betreft gebrek aan werkzaamheid en doeldiergeveiligheid. Daarnaast zou de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie tegen gentamicine een ernstig risico kunnen vormen voor de gezondheid van zowel mens als dier.

Het was duidelijk dat de indicaties niet uniek zouden zijn voor deze twee producten en dat andere in de EU goedgekeurde injecteerbare diergeneesmiddelen die gentamicine bevatten voor gebruik bij paarden andere goedgekeurde doses hebben, en de zorgpunten en overwegingen zouden hierop evenzeer van toepassing zijn.

Daarom diende Denemarken op 14 februari 2014 bij het Europees Geneesmiddelenbureau een verwijzingskennisgeving krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EGC in voor alle diergeneesmiddelen die gentamicine bevatten en aangeboden worden in de vorm van oplossingen voor injectie om toe te dienen aan paarden. Het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) werd verzocht om de indicatie(s) en doseringsregimes van de betreffende producten te harmoniseren, daarbij rekening houdend met de beschikbare gegevens en dan met name met betreffende de doeldiergeveiligheid.

Verwijzingsprocedures op grond van artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG vereisen de voorlegging van een duidelijk geformuleerde vraag aan het Comité. Het CVMP merkt op dat het, krachtens artikel 36 van de Richtlijn, zijn verplichting is om de betreffende zaak te bekijken en binnen de passende termijn een met redenen omkleed advies uit te brengen. Het toepassingsgebied van verwijzingsprocedures is beperkt tot beoordeling van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Derhalve zijn alleen de in de verwijzingskennisgeving aan het CVMP gestelde wetenschappelijke vragen bekeken en worden deze hieronder gerapporteerd.

Het CVMP merkt op dat er geen MRL voor gentamicine voor paarden is. Van de vergunningen voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft, wordt aangenomen dat ze zijn verleend door de nationale bevoegde autoriteiten op grond van artikel 6, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG. De interpretatie van de EU-wetgeving en het nagaan van de naleving van de wettelijke bepalingen van artikel 6, lid 3, van de Richtlijn vallen niet binnen de opdracht van het Comité en daarom komen deze kwesties niet aan de orde in de beoordeling van de verwijzingsprocedure.

2. Bespreking van de beschikbare gegevens

Op dit moment zijn injecteerbare diergeneesmiddelen die gentamicine bevatten voor gebruik bij paarden in de EU goedgekeurd voor de behandeling van een verscheidenheid aan indicaties, waaronder brede indicaties zoals infecties van de luchtwegen, het maag-darm- en het genito-urinaire kanaal, die worden veroorzaakt door diverse doelpathogenen. Dit is voornamelijk het gevolg van het snelle bactericide effect op gramnegatieve bacteriën waarvoor slechts beperkte behandelingsopties beschikbaar zijn, de chemische stabiliteit en de synergie met 'bèta-lactam-antibiotica'. De goedgekeurde doseringsregimes verschillen sterk, variërend tussen doses van 2–10 mg/kg lichaamsgewicht bij intervallen van 8–24 uur gedurende 3–5 dagen.

De meeste van de injecteerbare producten voor paarden die gentamicine bevatten, werden voor het eerst goedgekeurd in de jaren 80 en 90 van de vorige eeuw, en (vergeleken met de huidige vereisten) zijn er slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar om indicaties of doseringsregimes bij paarden te ondersteunen.

Indicaties

Aangezien slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar zijn om alle huidige indicaties bij paarden te ondersteunen, richtte het CVMP zich bij zijn beoordeling voornamelijk op de beoordeling van de huidige wetenschappelijke literatuur en gegevens over de minimale remmende concentratie (MIC).

Het CHMP concludeerde dat de meeste van de huidige brede indicaties niet zouden worden ondersteund door gegevens. Vanwege het gebrek aan gegevens en het beperkte wetenschappelijke bewijsmateriaal zou alleen een nauwe indicatie worden ondersteund, te weten 'voor de behandeling van infecties van de onderste luchtwegen bij paarden veroorzaakt door aerobe gramnegatieve bacteriën die gevoelig zijn voor gentamicine'. Deze indicatie is in overeenstemming met het verdelingspatroon van gentamicine, wat voornamelijk in de extracellulaire vloeistof is.

Het Comité was van mening dat voor eventuele andere indicaties voor paarden voor injecteerbare producten die gentamicine bevatten, aanvragers/houders van handelsvergunningen (MAH's) passende gegevens zouden moeten indienen, volgens actuele vereisten.

Doseringsregime

Er werd slechts één propriëitair onderzoek ter ondersteuning van het goedgekeurde doseringsregime overgelegd voor een product dat onder deze verwijzing viel. Het CVMP achtte dit onderzoek van

bepaalde waarde voor zijn beoordeling. Alle andere doseringsregimes lijken te zijn goedgekeurd op basis van deskundigenrapporten, wetenschappelijke publicaties en PK/PD-kenmerken. Daarnaast is van gentamicine bekend dat het één van de meest nefrotoxische aminoglycosiden is, met een zeer smalle veiligheidsmarge, wat bijzonder zorgwekkend is bij jonge dieren, d.w.z. veulens. Er zijn echter voor de goedgekeurde doseringsregimes en toedieningswegen bij volwassen paarden en veulens, met name met betrekking tot door gentamicine geïnduceerde nefrotoxiciteit, geen veiligheidsonderzoeken bij het doeldier uitgevoerd met behulp van een onderbouwd wetenschappelijk onderzoeksontwerp (zoals aangeraden in VICH-richtsnoer 43¹ over doeldiergeveiligheid). De Antimicrobials Working Party (AWP) en de Efficacy Working Party (EWP) van het CVMP werden geraadpleegd over verschillende aspecten van een veilig doseringsregime van gentamicine bij paarden.

Op basis van al het beschikbare bewijsmateriaal was het CVMP van mening dat een eenmalige dagelijkse dosis van 6,6 mg gentamicine/kg lichaamsgewicht, intraveneus toegediend, een werkzame dosis zou opleveren, rekening houdend met de gewenste PK/PD-kenmerken voor een concentratieafhankelijk antibioticum, d.w.z. optimale maximale serumconcentratie (C_{max}) t.o.v. MIC-ratio van 8–10, en uitgaand van een bacteriële MIC van ≤ 2 µg/ml. Het CVMP was van oordeel dat deze dosis werd ondersteund door klinische ervaringen, in aanmerking nemend dat eenmalige dagelijkse toediening het risico op nefrotoxiciteit bij volwassen paarden (in vergelijking met frequentere dagelijkse toediening) en ook het risico op het theoretische concept van adaptieve resistentie zou verminderen.

Het Comité concludeerde daarom dat een eenmalige dosis van 6,6 mg gentamicine/kg lichaamsgewicht die intraveneus eenmaal daags gedurende 3–5 opeenvolgende dagen wordt toegediend, een werkzame dosis voor volwassen paarden zou opleveren bij gebruik overeenkomstig de samenvatting van de productkenmerken.

Er werd echter erkend dat veulens, met name pasgeboren veulens, significant verschillen van volwassen paarden met betrekking tot zowel een effectief doseringsregime en doeldiergeveiligheid. De farmacokinetiek van gentamicine verandert aanzienlijk in de eerste twee levensweken van een veulen — plasmaconcentraties van gentamicine zijn moeilijker te bereiken bij pasgeboren veulens en gentamicine blijft langer in het lichaam, met name in de nieren, in vergelijking met volwassen dieren, wat leidt tot een hogere kans op door gentamicine geïnduceerde nefrotoxiciteit. De doeldiergeveiligheid van injecteerbare gentamicineproducten voor paarden wordt bij veulens niet bewezen geacht. Daarom wordt het gebruik van de producten bij veulens niet aanbevolen.

3. Baten-risicobeoordeling

Op dit moment zijn injecteerbare diergeneesmiddelen die gentamicine bevatten voor gebruik bij paarden in de EU goedgekeurd voor de behandeling van een verscheidenheid aan indicaties, waaronder brede indicaties zoals infecties van de luchtwegen, het maag-darm- en het genito-urinaire kanaal, die worden veroorzaakt door diverse doelpathogenen. De goedgekeurde doseringsregimes verschillen sterk, variërend tussen doses van 2–10 mg/kg lichaamsgewicht bij intervallen van 8–24 uur gedurende 3–5 dagen.

Er zijn slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar ter ondersteuning van de verscheidenheid aan indicaties en doseringsregimes en het CVMP werd gevraagd om de beschikbare gegevens te beoordelen en om wetenschappelijk onderbouwde indicaties en een veilig en werkzaam doseringsregime voor paarden aan te bevelen.

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

Beoordeling van de voordelen

Gentamicine wordt gebruikt voor behandelingen van eerste of tweede keus in een verscheidenheid aan klinische situaties bij paarden. Dit is voornamelijk het gevolg van het snelle bactericide effect op gramnegatieve bacteriën, de chemische stabiliteit en de synergie met bèta-lactam-antibiotica.

Daarnaast zijn er slechts beperkte opties beschikbaar voor de behandeling van gramnegatieve infecties bij paarden en is uit klinische ervaring gebleken dat gentamicine bij volwassen paarden werkzaam is in een eenmalige dagelijkse dosis van 6,6 mg/kg lichaamsgewicht (intraveneus) gedurende 3–5 dagen.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de op dit moment goedgekeurde indicaties te ondersteunen. Het CVMP was van oordeel dat vanwege het gebrek aan gegevens en het beperkte wetenschappelijke bewijsmateriaal alleen een nauwe indicatie zou worden ondersteund, te weten 'voor de behandeling van infecties van de onderste luchtwegen bij paarden veroorzaakt door aerobe gramnegatieve bacteriën die gevoelig zijn voor gentamicine'.

Beoordeling van de risico's

Nefrotoxiciteit is het belangrijkste risico van gentamicine voor het doeldier en kan optreden bij therapeutische doses. Onderzoeken naar de veiligheidsmarge van de op dit moment goedgekeurde doseringsregimes werden niet door de MAH's overgelegd en konden evenmin worden vastgesteld in de wetenschappelijke literatuur. Het CVMP adviseerde een doseringsregime voor volwassen paarden van 6,6 mg/kg eenmaal daags gedurende 3–5 dagen, in combinatie met sterke waarschuwingen in de productliteratuur over het gebrek aan doeldiergeveiligheidsgegevens. Nefrotoxiciteit is met name een punt van zorg bij veulens. Daarom is het CVMP van mening dat geen doseringsregime mag worden gespecificeerd voor veulens, en dat op dit moment goedgekeurde doseringsregimes voor veulens uit de productinformatie dienen te worden verwijderd, vanwege het gebrek aan doeldiergeveiligheidsgegevens, met name betreffende nefrotoxiciteit.

Overmatig gebruik van gentamicineproducten kan resulteren in een verhoogd risico op het theoretische concept van adaptieve resistentie.

Risicobeheermaatregelen of risicobeperkende maatregelen

Het gebruik van de producten is beperkt tot een indicatie waarvoor gentamicine werkzaam wordt geacht op basis van de beschikbare gegevens en informatie.

Er wordt een geharmoniseerd doseringsregime voor gebruik bij volwassen paarden voorgesteld, dat voldoet aan de gewenste PK/PD-kenmerken van een concentratieafhankelijk antibioticum en waarin de bij paarden beschikbare gegevens zijn aangegeven.

In de productinformatie zijn waarschuwingzinnen en advies voor veilig gebruik opgenomen om het gebrek aan doeldiergeveiligheidsgegevens bij paarden en veulens aan te geven.

Beoordeling van de baten-risicoverhouding

Het CVMP achtte de baten-risicoverhouding voor injecteerbare diergeneesmiddelen die gentamicine bevatten voor paarden positief voor de volgende indicatie:

“Voor de behandeling van infecties van de onderste luchtwegen bij paarden veroorzaakt door gramnegatieve bacteriën die gevoelig zijn voor gentamicine.”

Het CVMP achtte ook de baten-risicoverhouding voor injecteerbare diergeneesmiddelen die gentamicine bevatten voor paarden positief als de dosering voor volwassen paarden (met passende waarschuwingen en adviezen over dosering) wordt veranderd in:

“Eenmalige dosis van 6,6 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags intraveneus toegediend gedurende 3–5 opeenvolgende dagen.

Om een juiste dosering te verzekeren, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om onder- of overdosering te vermijden. Het doseringsregime mag niet worden overschreden.”

Het CVMP achtte de baten-risicoverhouding voor injecteerbare diergeneesmiddelen die gentamicine bevatten voor paarden negatief voor gebruik bij veulens. Daarom wordt het gebruik van de producten bij veulens niet aanbevolen.

Redenen voor de wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters

Overwegende dat:

- op grond van de beschikbare gegevens het CVMP van oordeel was dat de in bijlage III vermelde indicatie werd onderbouwd;
- op grond van de beschikbare gegevens het CVMP van mening was dat het doseringsregime dient te worden gewijzigd zoals is beschreven in bijlage III;
- op grond van de beschikbare gegevens het CVMP van oordeel was dat alle overige indicaties en doseringsschema's bij paarden dienen te worden verwijderd uit de productinformatie;
- het CVMP van oordeel was dat de algehele baten-risicoverhouding positief is voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (zie bijlage I), met inachtneming van de wijzigingen in de productinformatie;

adviseert het CVMP tot wijziging van de handelsvergunningen voor diergeneesmiddelen die gentamicine bevatten en aangeboden worden in de vorm van oplossingen voor injectie om toe te dienen aan paarden, teneinde de samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters te wijzigen zoals uiteengezet in bijlage III.

Bijlage III

Wijzigingen in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Samenvatting van de productkenmerken

Met betrekking tot de reeds goedgekeurde doeldiersoort paarden dient onderstaande tekst te worden gebruikt:

4.1. Doeldiersoort(en)

Paarden (niet-voedselproducerende paarden).

4.2. Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Voor de behandeling van infecties van de onderste luchtwegen bij paarden veroorzaakt door aerobe gramnegatieve bacteriën die gevoelig zijn voor gentamicine.

4.3. Contra-indicaties

Niet gebruiken in gevallen van bekende nierdisfunctie.

Niet gebruiken in gevallen van bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.

Het voorgestelde doseringsregime niet overschrijden.

4.5. Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Paarden:

Van gentamicine is algemeen bekend dat het nefrotoxiciteit induceert, zelfs bij therapeutische doses. Er zijn ook geïsoleerde gevallen van ototoxiciteit met gentamicine gemeld. Er is geen veiligheidsmarge vastgesteld bij het goedgekeurde doseringsregime. Als zodanig heeft gentamicine een smalle veiligheidsmarge. Het product mag daarom alleen worden gebruikt op basis van de batenrisicobeoordeling door de verantwoordelijke dierenarts voor elk individueel paard, waarbij rekening wordt gehouden met alternatieve beschikbare behandeling.

Om het nefrotoxische risico te verminderen, dient adequate hydratatie van dieren die worden behandeld te worden verzekerd en dient, indien nodig, vloeistoftherapie te worden ingesteld.

Nauwlettende controle van paarden die met gentamicine worden behandeld, wordt sterk aanbevolen.

Deze controle omvat het beoordelen van relevante nierparameters in het bloed (bijv. creatinine en ureum) en urineanalyse (bijv. de verhouding gammaglutamyltransferase/creatinine). Therapeutische bloedcontrole van de gentamicineconcentratie wordt ook aanbevolen vanwege bekende variaties bij individuele dieren in piek- en dalconcentraties van gentamicine in het serum. Wanneer bloedcontrole beschikbaar is, dienen de piekplasmaconcentraties van gentamicine ongeveer 16–20 µg/ml te zijn.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer gentamicine wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk nefrotoxische geneesmiddelen (die bijv. NSAID's, furosemide en andere aminoglycosiden bevatten).

De veiligheid van gentamicine is niet vastgesteld bij veulens en het ontbreekt aan kennis over de extra effecten van gentamicine op de nieren van veulens, met name op die van pasgeboren veulens. De huidige kennis wijst erop dat veulens, met name pasgeboren veulens, een hoger risico lopen op door gentamicine geïnduceerde nefrotoxiciteit dan volwassen paarden. De nieren van pasgeboren veulens en die van volwassen paarden verschillen onder andere door een langzamere klaring van gentamicine bij veulens. Als zodanig is geen veiligheidsmarge vastgesteld bij pasgeboren veulens. Het wordt daarom niet aangeraden om het product bij veulens te gebruiken.

Indien mogelijk moet het gebruik van het product zijn gebaseerd op gevoeligheidstesten van de bij het dier geïsoleerde bacteriën. Gentamicine is een smalspectrum gramnegatief bactericide antimicrobieel middel, zonder effecten op anaerobe bacteriën en mycoplasma's. Gentamicine dringt niet intracellulair of in abscessen door. Gentamicine wordt gedeactiveerd bij aanwezigheid van ontstekingsresten, lage zuurstofconcentraties en een lage pH.

Het doseringsregime mag niet worden overschreden. Indien het gebruik van het product afwijkt van de instructies die in de samenvatting van de productkenmerken staan, neemt het risico op nefrotoxiciteit toe en kan de prevalentie van tegen gentamicine resistente bacteriën toenemen.

Extra voorzichtigheid is geboden als gentamicine wordt gebruikt bij oude paarden, of bij paarden met koorts, endotoxemie, sepsis en dehydratie.

4.7. Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid bij drachtige paarden is onbekend. Onderzoeken bij laboratoriumdieren hebben echter aanwijzingen opgeleverd voor foetale nefrotoxiciteit. Alleen gebruiken op basis van de batenrisicobeoordeling door de verantwoordelijke dierenarts.

4.9. Dosering en toedieningsweg

Paarden:

Intraveneus gebruik.

Eenmalige dosis van 6,6 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags intraveneus toegediend gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Om een juiste dosering te verzekeren, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om onder- of overdosering te vermijden. Het doseringsregime mag niet worden overschreden. Het gebruik van gentamicine bij veulens en pasgeboren veulens wordt niet aanbevolen.

4.11. Wachttermijn(en)

Niet voor gebruik bij paarden die vlees of melk voor menselijke consumptie produceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, gentamicine.

ATCvet-code: QJ01GB03

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Gentamicinesulfaat vertoont concentratieafhankelijke bacteriedodende kenmerken. De dodingssnelheid neemt toe als de gentamicineconcentratie toeneemt tot boven de minimale concentratie (MIC) voor een bepaald gramnegatief pathogeen, met een optimale maximale serumconcentratie (C_{max}) t.o.v. MIC-ratio van 8-10.

Gentamicinesulfaat heeft een bactericide effect door zich irreversibel te binden aan ribosomale subunits 30S en werkt via twee verschillende mechanismen. Bij het ene mechanisme kan gentamicine de juiste polymerisatie en elongatie van aminozuren verstoren. Dit mechanisme vindt plaats bij hoge concentraties. Het andere mechanisme komt voornamelijk voor bij lage concentraties waarbij aminozuurcodons door tRNA verkeerd worden gelezen en het 'proeflezen' is verstoord. Dit leidt tot onjuiste aminozuursequenties en nonsense-eiwitten.

De stof is in hoge mate polair, hydrofiel en transport lijkt een actief proces te zijn dat nauw samenhangt met elektrontransport, oxidatieve fosforylering en de respiratoire quinonen in het celmembraan.

Gentamicine wordt voornamelijk verspreid binnen de extracellulaire vloeistof. Gentamicine verspreid zich niet naar de cerebrospinale vloeistof.

Gentamicine kan het best worden beschouwd als een smalspectrum gramnegatief bactericide antimicrobieel middel (bijv. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). Gentamicine heeft geen effect op anaerobe bacteriën en mycoplasma's. Gentamicine dringt niet intracellulair of in abscessen door. Gentamicine wordt gedeactiveerd bij aanwezigheid van ontstekingsresten, lage zuurstofconcentraties en een lage pH. Gentamicine wordt onveranderd uitgescheiden door de nieren via glomerulaire filtratie, inclusief 85–95% van de dosis.

Diverse bacteriestammen hebben via verschillende mechanismen resistentie ontwikkeld tegen aminoglycosiden zoals gentamicine. Enzymatische modificatie is het meest voorkomende type van aminoglycosideresistentie. Er zijn meer dan 50 verschillende enzymen vastgesteld. Enzymatische

modificatie resulteert in een hoog niveau van resistentie. De genen die voor aminoglycoside modificerende enzymen coderen, worden doorgaans aangetroffen op plasmiden en transposonen. Er zijn drie types aminoglycoside modificerende enzymen:

1. N-acetyltransferasen (AAC) – katalyseren acetyl CoA-afhankelijke acetylering van een aminogroep;
2. O-adenyltransferasen (ANT) – katalysen ATP-afhankelijke adenylering van een hydroxylgroep;
3. O-fosfotransferasen (APH) – katalyseren ATP-afhankelijke fosforylering van een hydroxylgroep.

Twee andere resistentiemechanismen omvatten ribosomale mutaties van de bindingsplaats van aminoglycosiden, de subunit 30S, en de bacteriën die de permeabiliteit van aminoglycosiden verlagen.

Etikettering:

Met betrekking tot de reeds goedgekeurde doeldiersoort paarden dient onderstaande tekst te worden gebruikt:

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Paarden (niet-voedselproducerende paarden).

8. WACHTTERMIJN

Niet voor gebruik bij paarden die vlees of melk voor menselijke consumptie produceren.

Bijsluiter:

Met betrekking tot de reeds goedgekeurde doeldiersoort paarden dient onderstaande tekst te worden gebruikt:

4. INDICATIES

Voor de behandeling van infecties van de onderste luchtwegen bij paarden veroorzaakt door aerobe gramnegatieve bacteriën die gevoelig zijn voor gentamicine.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken in gevallen van bekende nierdisfunctie.

Niet gebruiken in gevallen van bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.

Het voorgestelde doseringsregime niet overschrijden.

7. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Paarden (niet-voedselproducerende paarden).

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Paarden:

Intraveneus gebruik.

Eenmalige dosis van 6,6 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags intraveneus toegediend gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Om een juiste dosering te verzekeren, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om onder- of overdosering te vermijden. Het doseringsregime mag niet worden overschreden.

Het gebruik van gentamicine bij veulens en pasgeboren veulens wordt niet aanbevolen.

10. WACHTTERMIJN

Niet voor gebruik bij paarden die vlees of melk voor menselijke consumptie produceren.

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Paarden:

Van gentamicine is algemeen bekend dat het nefrotoxiciteit induceert, zelfs bij therapeutische doses. Er zijn ook geïsoleerde gevallen van ototoxiciteit bij gentamicine gemeld. Er is geen veiligheidsmarge vastgesteld bij het goedgekeurde doseringsregime. Als zodanig heeft gentamicine een smalle veiligheidsmarge. Het product mag daarom alleen worden gebruikt op basis van de batenrisicobeoordeling door de verantwoordelijke dierenarts voor elk individueel paard, waarbij rekening wordt gehouden met alternatieve beschikbare behandeling.

Om het nefrotoxische risico te verminderen, dient adequate hydratatie van dieren die worden behandeld te worden verzekerd en dient, indien nodig, vloeistoftherapie te worden ingesteld. Nauwlettende controle van paarden die met gentamicine worden behandeld wordt sterk aanbevolen. Deze controle omvat het beoordelen van relevante nierparameters in bloed (bijv. creatinine en ureum) en urineanalyse (bijv. de verhouding gammaglutamyltransferase/creatinine). Therapeutische bloedcontrole van de gentamicineconcentratie wordt ook aanbevolen vanwege bekende variaties bij individuele dieren in piek- en dalconcentraties van gentamicine in het serum. Wanneer bloedcontrole beschikbaar is, dienen de piekplasmaconcentraties van gentamicine ongeveer 16–20 µg/ml te zijn. Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer gentamicine wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk nefrotoxische geneesmiddelen (die bijv. NSAID's, furosemide en andere aminoglycosiden bevatten).

De veiligheid van gentamicine is niet vastgesteld bij veulens en het ontbreekt aan kennis over de extra effecten van gentamicine op de nieren van veulens, met name op die van pasgeboren veulens. De huidige kennis wijst erop dat veulens, met name pasgeboren veulens, een hoger risico lopen op door gentamicine geïnduceerde nefrotoxiciteit dan volwassen paarden. De nieren van pasgeboren veulens en die van volwassen paarden verschillen onder andere door een langzamere klaring van gentamicine bij veulens. Als zodanig is geen veiligheidsmarge vastgesteld bij pasgeboren veulens. Het wordt daarom niet aangeraden om het product bij veulens te gebruiken.

Indien mogelijk moet het gebruik van het product zijn gebaseerd op gevoeligheidstesten van de bij het dier geïsoleerde bacteriën. Gentamicine is een smalspectrum gramnegatief bactericide antimicrobieel middel, zonder effecten op anaerobe bacteriën en mycoplasma's. Gentamicine dringt niet intracellulair of in abscessen door. Gentamicine wordt gedeactiveerd bij aanwezigheid van ontstekingsresten, lage zuurstofconcentraties en een lage pH.

Het doseringsregime mag niet worden overschreden. Indien het gebruik van het product afwijkt van de instructies die in de samenvatting van de productkenmerken staan, neemt het risico op nefrotoxiciteit toe en kan de prevalentie van tegen gentamicine resistente bacteriën toenemen.

Extra voorzichtigheid is geboden als gentamicine wordt gebruikt bij oude paarden, of bij paarden met koorts, endotoxemie, sepsis en dehydratie.

Zwangerschap:

De veiligheid bij drachtige paarden is onbekend. Onderzoeken bij laboratoriumdieren hebben echter aanwijzingen opgeleverd voor foetale nefrotoxiciteit. Alleen gebruiken op basis van de batenrisicobeoordeling door de verantwoordelijke dierenarts.