

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst in predlagateljev/imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	INN (mednarodno nelastniško ime)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Avstrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Avstrija	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, žrebeta, govedo, teleta, prašiči, psi, mačke
Belgija	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, govedo, prašiči, psi in mačke
Belgija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji (ki niso namenjeni za proizvodnjo živil)
Hrvaška	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Hrvaška	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, konji (ki niso namenjeni za proizvodnjo živil), prašiči, psi in mačke
Hrvaška	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Hrvaška	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, psi, mačke
Češka republika	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Italija	AAGENT 50 mg/ml injekčni roztok	Gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	teleta, žrebeta in prašički, stari en mesec

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	INN (mednarodno nelastniško ime)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Danska	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji
Estonija	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Estonija	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, konji, svinje
Nemčija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Nemčija	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, ki niso namenjeni za zakol za prehrano ljudi, mačke, psi
Nemčija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Nemčija	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, ki niso namenjeni za zakol za prehrano ljudi, mačke, psi
Nemčija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemčija	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, ki niso namenjeni za zakol za prehrano ljudi, mačke, psi
Nemčija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemčija	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, ki niso namenjeni za zakol za prehrano ljudi, mačke, psi

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	INN (mednarodno nelastniško ime)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Nemčija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemčija	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, ki niso namenjeni za zakol za prehrano ljudi, mačke, psi
Nemčija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Nemčija	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, konji, ki niso namenjeni za zakol za prehrano ljudi, mačke, psi
Islandija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji
Irska	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, ki niso namenjeni za zakol za prehrano ljudi
Latvija	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Nemčija	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	mačke, govedo, psi, konji
Latvija	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bolgarija	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči, mačke, govedo, psi, konji

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	INN (mednarodno nelastniško ime)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Latvija	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgija	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči, govedo, psi, konji
Latvija	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Nemčija	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči, mačke, govedo, psi, konji
Litva	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Nemčija	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	mačke, psi, govedo, prašiči, konji
Litva	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Nemčija	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, žrebeta, govedo, teleta, prašiči, prašički, odstavljeni, psi in mačke
Litva	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Nizozemska	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, teleta, prašiči, prašički, konji, mačke in psi
Litva	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Španija	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkljams, galvijams, kiaulėms, šunims ir katėms	Gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, konji, prašiči, psi in mačke

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	INN (mednarodno nelastniško ime)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Španija	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	psi, mačke, prašiči, prašički, govedo, teleta, konji
Portugalska	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil n° 88 7° Esq 1700-073 Lisboa Portugalska	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, konji, psi in mačke
Slovaška	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Italija	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	žrebeta, teleta, sesni mladiči – prvi mesec življenja
Španija	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Španija	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, govedo, psi in mačke
Španija	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Španija	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, govedo, psi in mačke
Španija	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Španija	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, govedo, psi in mačke

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	INN (mednarodno nelastniško ime)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Španija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji (ki niso namenjeni za proizvodnjo živil)
Španija	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Španija	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, govedo, psi in mačke
Španija	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Španija	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, govedo, psi in mačke
Španija	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Španija	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, ki niso namenjeni za prehrano ljudi, psi, mačke
Španija	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Španija	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, govedo, psi in mačke
Španija	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Španija	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, govedo, psi in mačke

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	INN (mednarodno nelastniško ime)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Španija	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Španija	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, govedo, psi in mačke
Španija	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Španija	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, govedo, psi in mačke
Španija	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Španija	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, govedo, prašiči, psi in mačke
Španija	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Španija	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, govedo in prašiči
Španija	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Španija	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo (teleta do 250 kg), prašiči (sesni prašiči), konji, ki niso namenjeni za prehrano ljudi, psi in mačke

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	INN (mednarodno nelastniško ime)	Jakost	Farmaceutvska oblika	Živalska vrsta
Španija	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Španija	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji, ki niso namenjeni za proizvodnjo živil, govedo, psi in mačke
Švedska	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji
Združeno kraljestvo	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	raztopina za injiciranje	konji (ki niso namenjeni za proizvodnjo živil)

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo povzetkov
glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za
uporabo**

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gentamicin in so na voljo v obliki raztopin za injiciranje za konje (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik, indiciran za zdravljenje različnih bakterijskih okužb. Običajno se uporablja v obliki sulfata. V veterinarski medicini se gentamicin uporablja predvsem v obliki raztopine za injiciranje za prašiče, govedo in konje ter v obliki peroralne raztopine za perutnino. Prav tako se uporablja v humani medicini, običajno v obliki raztopine za injiciranje za intramuskularno uporabo. Trenutno je vključen na seznam nujnih zdravil za uporabo v humani medicini Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

Danski kot zadevni državni članici v postopku z medsebojnim priznavanjem je bila predložena vloga za zdravilo Genta Equine 10-odstotna raztopina za injiciranje za konje, ki vsebuje zdravilno učinkovino gentamicin, na pravni podlagi člena 13(1) Direktive 2001/82/ES, kar pomeni, da je šlo za generično vlogo. Referenčno zdravilo je zdravilo Gentaject 10-odstotna raztopina za injiciranje za konje, ki je od leta 1988 odobreno na Irskem (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Ker je referenčno zdravilo odobreno samo na Irskem, je bil v tem postopku z medsebojnim priznavanjem uporabljen koncept evropskega referenčnega zdravila. Med postopkom z medsebojnim priznavanjem je Danska ugotovila, da imata originatorsko in generično zdravilo različne indikacije in režime odmerjanja.

Danska je bila zaradi relativno majhnega odobrenega odmerka in ciljnih patogenov, indiciranih za zdravilo Gentaject 10-odstotna raztopina za injiciranje, zaskrbljena glede tega, ali so predlagane indikacije in režim odmerjanja za to zdravilo podprti z zadostnimi podatki, če se upoštevajo dokazi iz novejših znanstvenih publikacij. Pojavilo se je vprašanje, ali je zdravilo učinkovito pri teh indikacijah in ali bi majhni odobreni odmerki lahko povečali delež konjskih bakterij, ki so odporne proti gentamicinu. Poleg tega bi večji odobreni odmerki (npr. zdravila Genta Equine 10-odstotna raztopina za injiciranje) lahko ogrozili varnost ciljne živalske vrste zaradi znane nefrotoksičnosti gentamicina. Uporaba teh zdravil lahko torej predstavlja resno tveganje za zdravje živali v smislu pomanjkanja učinkovitosti ter tudi za varnost ciljne živalske vrste. Poleg tega bi razvoj odpornosti mikrobov proti gentamicinu predstavljal resno tveganje tako za zdravje ljudi kot živali.

Ugotovljeno je bilo, da indikacije ne bi bile odobrene samo za ti dve zdravili in da so za druga v EU odobrena zdravila za injiciranje za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gentamicin in se uporabljajo pri konjih, odobreni drugačni odmerki, zato se zadržki in pomisleki nanašajo tudi na ta zdravila.

Danska je zato dne 14. februarja 2014 Evropski agenciji za zdravila („Agenciji“) predložila obvestilo o napotitvi v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gentamicin in so na voljo v obliki raztopin za injiciranje za konje. Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) so zaprosili, naj ob upoštevanju razpoložljivih podatkov, zlasti tistih, povezanih z varnostjo ciljne živalske vrste, uskladi indikacijo (indikacije) in režime odmerjanja za zadevna zdravila.

V napotitvenih postopkih na podlagi člena 35 Direktive 2001/82/ES je treba Odboru predložiti jasno opredeljeno vprašanje. Odbor CVMP je upošteval, da mora v skladu s členom 36 Direktive obravnavati zadevo in izdati obrazloženo mnenje v ustreznem časovnem roku. Obseg napotitvenih postopkov je omejen na ovrednotenje kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

Zato so bila obravnavana samo znanstvena vprašanja, ki so bila odboru CVMP zastavljena v obvestilu o napotitvi in so navedena v nadaljevanju.

Odbor CVMP je upošteval, da za gentamicin za konje ni določena mejna vrednost ostankov. Za dovoljenja za promet z zdravili, ki jih zadeva ta napotitveni postopek, se predvideva, da so jih odobrili pristojni nacionalni organi na podlagi člena 6(3) Direktive 2001/82/ES. Interpretacija zakonodaje EU in ugotavljanje skladnosti z zakonskimi določbami člena 6(3) Direktive ne spadata v pristojnost Odbora, zato ta vprašanja v oceni postopka napotitve niso bila obravnavana.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Trenutno razpoložljiva zdravila za injiciranje za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gentamicin in se uporabljajo pri konjih, so v EU odobrena za zdravljenje različnih indikacij, med katerimi so tudi široke indikacije, kot so okužbe dihal, prebavil ter sečil in spolovil, ki jih povzročajo različni ciljni patogeni. Razlogi za to so predvsem njihovo hitro baktericidno delovanje proti gramnegativnim bakterijam, za katere so na voljo omejene možnosti zdravljenja, njihova kemijska stabilnost in sinergija z betalaktamskimi antibiotiki. Odobreni režimi odmerjanja se zelo razlikujejo in vključujejo odmerke od 2–10 mg/kg telesne mase v presledkih od 8–24 ur v obdobju 3–5 dni.

Večina zdravil za injiciranje za konje, ki vsebujejo gentamicin, je bila prvotno odobrena v osemdesetih in devetdesetih letih prejšnjega stoletja, razpoložljivi podatki v podporo indikacijam in režimom odmerjanja pri konjih pa so zelo omejeni (glede na trenutno veljavne zahteve).

Indikacije

Ker so razpoložljivi podatki, s katerimi bi lahko podprli vse trenutne indikacije pri konjih, zelo omejeni, se je odbor CVMP v pregledu osredotočil predvsem na oceno trenutne znanstvene literature in podatkov o minimalni inhibitorni koncentraciji (MIK).

Odbor je zaključil, da podatki ne podpirajo večine trenutnih širokih indikacij. Pomanjkljivi podatki in omejeni znanstveni dokazi podpirajo samo ozko indikacijo, in sicer: „Za zdravljenje okužb spodnjih dihal pri konjih, ki jih povzročajo aerobne gramnegativne bakterije, občutljive za gentamicin.“ Ta indikacija je skladna z vzorcem porazdelitve gentamicina, ki se v glavnem porazdeli v zunajcelično tekočino.

Odbor je menil, da bi predlagatelji/imetniki dovoljenj za promet z zdravilom za katere koli druge indikacije za zdravila za injiciranje, ki vsebujejo gentamicin, pri konjih morali predložiti ustrezne podatke, skladne z najnovejšimi zahtevami.

Režim odmerjanja

Predložena je bila samo ena lastniška študija v podporo odobrenemu režimu odmerjanja za zdravilo, vključeno v sklop tega postopka. Odbor CVMP je menil, da je bila uporabnost te študije za njegovo oceno omejena. Kot kaže, so vsi ostali režimi odmerjanja odobreni na podlagi izvedenskih poročil, znanstvenih publikacij in farmakokinetičnih/farmakodinamičnih lastnosti. Poleg tega je znano, da je gentamicin eden od najbolj nefrotoksičnih aminoglikozidov z zelo ozkim terapevtskim indeksom, kar je še posebej zaskrbljujoče pri mladih živalih, tj. žrebetih. Vendar pa niso bile izvedene nobene študije o varnosti ciljne živalske vrste, zasnovane kot znanstveno utemeljene študije v skladu s priporočili iz smernic VICH 43¹ za varnost ciljnih živalskih vrst, ki bi zajele odobrene režime odmerjanja in poti uporabe pri odraslih konjih in žrebetih, zlasti v povezavi z nefrotoksičnostjo, ki jo povzroča gentamicin.

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

Delovno skupino odbora CVMP za antibiotike (AWP) in delovno skupino za učinkovitost (EWP) so zaprosili za mnenje o različnih vidikih varnega režima odmerjanja gentamicina pri konjih.

Na podlagi vseh razpoložljivih dokazov je odbor CVMP menil, da bi enkratni dnevni odmerek 6,6 mg gentamicina/kg telesne mase, dan intravensko, zagotovil učinkovit odmerek glede na zelene farmakokinetične/farmakodinamične lastnosti za antibiotik, odvisen od koncentracije, tj. optimalno razmerje med največjo serumsko koncentracijo (C_{maks}) in MIK 8–10, ter ob predpostavki, da je MIK bakterij $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. Odbor CVMP je menil, da ta odmerek podpirajo klinične izkušnje, pri čemer bi z dajanjem zdravila enkrat na dan zmanjšali tveganje za nefrotoksičnosti pri odraslih konjih (v primerjavi z dajanjem večkrat na dan) in tudi tveganje za teoretični koncept adaptivne odpornosti.

Odbor je zato zaključil, da bo enkratni odmerek 6,6 mg gentamicina/kg telesne mase, dan intravensko enkrat na dan 3–5 zaporednih dni, zagotovil učinkovit odmerek za odrasle konje, če se bo uporabljal v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Vendar pa je bilo ugotovljeno, da obstajajo bistvene razlike med žrebeti, zlasti novorojenimi, in odraslimi konji, glede učinkovitega režima odmerjanja in varnosti ciljne živalske vrste. Farmakokinetika gentamicina se v prvih 2 tednih življenja žrebeta močno spremeni – pri novorojenih žrebetih se težje dosežejo plazemske koncentracije gentamicina, prav tako pa gentamicin dlje časa ostane v telesu, zlasti v ledvicah, kot pri odraslih konjih, kar povzroči večjo verjetnost za nefrotoksičnost zaradi gentamicina. Varnost zdravil za injiciranje, ki vsebujejo gentamicin, za ciljno živalsko vrsto konje ni bila dokazana pri uporabi pri žrebetih. Uporaba zdravil pri žrebetih se zato ne priporoča.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Trenutno razpoložljiva zdravila za injiciranje za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gentamicin in se uporabljajo pri konjih, so v EU odobrena za zdravljenje različnih indikacij, med katerimi so tudi široke indikacije, kot so okužbe dihal, prebavil ter sečil in spolovil, ki jih povzročajo različni ciljni patogeni. Odobreni režimi odmerjanja se zelo razlikujejo in vključujejo odmerke od 2–10 mg/kg telesne mase v presledkih od 8–24 ur v obdobju 3–5 dni.

Razpoložljivi podatki v podporo različnim indikacijam in režimom odmerjanja so zelo omejeni, zato je bil odbor CVMP zaprosen, naj pregleda razpoložljive podatke in priporoči znanstveno utemeljene indikacije ter varen in učinkovit režim odmerjanja za konje.

Ocena koristi

Gentamicin se uporablja kot zdravilo prve ali druge izbire za različne klinične primere pri konjih. Razlogi za to so predvsem njegovo hitro baktericidno delovanje proti gramnegativnim bakterijam, njegova kemijska stabilnost in sinergija z betalaktamskimi antibiotiki.

Poleg tega so za zdravljenje okužb z gramnegativnimi bakterijami pri konjih na voljo omejene možnosti, klinične izkušnje pa kažejo, da je gentamicin učinkovit pri odraslih konjih v enkratnem dnevnom odmerku 6,6 mg/kg telesne mase (intravensko), ki se daje 3–5 dni.

Razpoložljivi podatki niso zadostni, da bi podprli trenutno odobrene indikacije. Odbor CVMP je menil, da pomanjkljivi podatki in omejeni znanstveni dokazi podpirajo samo ozko indikacijo, in sicer: „Za zdravljenje okužb spodnjih dihal pri konjih, ki jih povzročajo aerobne gramnegativne bakterije, občutljive za gentamicin.“

Ocena tveganja

Glavno tveganje za ciljne živali, povezano z gentamicinom, ki se lahko pojavi pri terapevtskih odmerkih, je nefrotoksičnost. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom niso predložili študij o terapevtskem indeksu pri trenutno odobrenih režimih odmerjanja, prav tako pa jih ni bilo mogoče

zaslediti v znanstveni literaturi. Odbor CVMP je priporočil režim odmerjanja za odrasle konje 6,6 mg/kg enkrat na dan 3–5 dni, skupaj z močnim opozorilom v informacijah o zdravilu glede pomanjkljivih podatkov o varnosti za ciljno živalsko vrsto. Zlasti je zaskrbljujoča nefrotoksičnost pri žrebetih. Odbor CVMP je zato menil, da se za žrebeta ne sme določiti noben režim odmerjanja in da je trenutno odobrene režime odmerjanja za žrebeta treba izbrisati iz informacij o zdravilu zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti za ciljno živalsko vrsto, zlasti v povezavi z nefrotoksičnostjo.

Čezmerna uporaba zdravil, ki vsebujejo gentamicin, bi lahko povzročila povečano tveganje za teoretični koncept adaptivne odpornosti.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja

Uporaba zdravil je bila omejena na indikacijo, za katero je bilo na podlagi razpoložljivih podatkov in informacij ocenjeno, da je gentamicin pri njej učinkovit.

Predlagan je bil usklajen režim odmerjanja za odrasle konje, ki je skladen z želenimi farmakokinetičnimi/farmakodinamičnimi lastnostmi antibiotika, odvisnega od koncentracije, in odraža podatke, ki so na voljo za konje.

V informacije o zdravilu so bili vključeni opozorilni stavki in nasveti za varno uporabo, ki opozarjajo na pomanjkljive podatke o varnosti za ciljno živalsko vrsto, ki so na voljo za konje in žrebeta.

Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Odbor CVMP je menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil za injiciranje za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gentamicin in se uporabljajo pri konjih, pozitivno za naslednjo indikacijo:

„Za zdravljenje okužb spodnjih dihal pri konjih, ki jih povzročajo gramnegativne bakterije, občutljive za gentamicin.“

Odbor CVMP je prav tako menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil za injiciranje za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gentamicin in se uporabljajo pri konjih, pozitivno, če se odmerjanje za odrasle konje (z ustreznimi opozorili in nasveti za odmerjanje) spremeni, kot sledi:

„Enkratni odmerek 6,6 mg/kg telesne mase, ki se daje intravensko enkrat na dan 3–5 zaporednih dni.“

Da bi zagotovili ustrezno odmerjanje, je treba čim natančneje določiti telesno maso, saj se s tem prepreči premajhno ali preveliko odmerjanje. Režim odmerjanja se ne sme preseči.“

Odbor CVMP je menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil za injiciranje za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gentamicin in se uporabljajo pri konjih, negativno pri uporabi za žrebeta. Uporaba zdravil pri žrebetih se zato ne priporoča.

Podlaga za spremembo povzetkov glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je na podlagi razpoložljivih podatkov menil, da je indikacija, kot je navedena v Prilogi III, utemeljena;
- odbor CVMP je na podlagi razpoložljivih podatkov menil, da je režim odmerjanja treba spremeniti, kot je opisano v Prilogi III;
- odbor CVMP je na podlagi razpoložljivih podatkov menil, da je treba vse ostale indikacije in režime odmerjanja pri konjih izbrisati iz informacij o zdravilu;
- odbor CVMP je menil, da je splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (glejte Prilogo I) pozitivno, če se upoštevajo spremembe v informacijah o zdravilu;

je odbor CVMP priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gentamicin in so na voljo v obliki raztopin za injiciranje za konje, tako da bodo v povzetke glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo uvedene spremembe, navedene v Prilogi III.

Priloga III

Dopolnila zadevnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

V povezavi z že odobreno ciljno živalsko vrsto, konji, je treba uporabiti besedilo v nadaljevanju:

4.1. Ciljne živalske vrste

Konji (ki niso namenjeni za proizvodnjo živil).

4.2. Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Za zdravljenje okužb spodnjih dihal pri konjih, ki jih povzročajo aerobne gramnegativne bakterije, občutljive za gentamicin.

4.3. Kontraindikacije

Ne uporabite v primeru znanega nepravilnega delovanja ledvic.

Ne uporabite v primeru znane preobčutljivosti za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. Predlaganega režima odmerjanja ne smete preseči.

4.5. Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Konji:

Znano je, da gentamicin povzroča nefrotoksičnost tudi pri terapevtskih odmerkih. Obstajajo tudi posamezna poročila o ototoksičnosti, povezani z gentamicinom. Terapevtski indeks pri odobrenem režimu odmerjanja ni bil določen. Posledično ima gentamicin ozek terapevtski indeks. Zdravilo se zato lahko uporablja samo na podlagi ocene razmerja med tveganji in koristmi, ki jo pristojni veterinar poda za vsakega konja posebej, pri čemer mora upoštevati druge razpoložljive možnosti zdravljenja. Da bi zmanjšali tveganje za nefrotoksičnost, je treba zagotoviti zadostno hidracijo zdravljenih živali in po potrebi uvesti tekočinsko zdravljenje.

Zelo priporočljivo je, da se konje, zdravljene z gentamicinom, skrbno spremlja. Spremljanje mora vključevati ocenjevanje pomembnih ledvičnih parametrov v krvi (npr. kreatinina in sečnine) ter preiskave urina (npr. razmerje med gama-glutamilttransferazo in kreatininom). Prav tako se priporoča terapevtsko spremljanje koncentracije gentamicina v krvi, saj je znano, da se najvišje in najnižje koncentracije gentamicina v plazmi pri posameznih živalih razlikujejo. Kadar je spremljanje krvi mogoče, morajo biti ciljne najvišje koncentracije gentamicina v plazmi približno 16–20 µg/ml. Posebna previdnost je potrebna, kadar se gentamicin daje sočasno z drugimi zdravili, ki so lahko nefrotoksična (zdravili, ki vsebujejo na primer nesteroidne protivnetne učinkovine, furosemid in druge aminoglikozide).

Varnost gentamicina ni bila dokazana pri žrebetih, prav tako pa je premalo znanega o dodatnih učinkih gentamicina na ledvica žrebet, zlasti novorojenih. Glede na trenutno znanje je mogoče sklepati, da pri žrebetih, zlasti novorojenih, obstaja večje tveganje za nefrotoksičnost zaradi gentamicina kot pri odraslih konjih. Ena od razlik med ledvicami novorojenih žrebet in odraslih konjev je tudi počasnejše izločanje gentamicina pri žrebetih. Posledično terapevtski indeks pri novorojenih žrebetih ni bil določen. Uporaba zdravila pri žrebetih zato ni priporočljiva.

Kadar je mogoče, mora uporaba zdravila temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Gentamicin je antibiotik ozkega spektra z baktericidnim delovanjem proti gramnegativnim bakterijam, ki nima učinkov na anaerobne bakterije in mikoplazme. Gentamicin ne prehaja v celice ali abscese. Gentamicin preneha učinkovati v prisotnosti vnetnega debrisa, v okoljih z malo kisika in pri nizkem pH. Režim odmerjanja se ne sme preseči. Uporaba zdravila na način, ki odstopa od navodil v povzetku glavnih značilnosti zdravila, poveča tveganje za nefrotoksičnost in lahko poveča razširjenost bakterij, odpornih proti gentamicinu.

Posebna previdnost se priporoča, kadar se gentamicin uporablja pri starejših konjih ali konjih s povišano telesno temperaturo, endotoksemijo, sepsjo in dehidracijo.

4.7. Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Varnost zdravila za breje kobile ni znana. Laboratorijske študije na živalih so pokazale znake fetalne nefrotoksičnosti. Zdravilo uporabite samo po oceni razmerja med tveganji in koristmi, ki jo poda odgovorni veterinar.

4.9. Odmerjanje in pot uporabe

Konji:

Intravenska uporaba.

Enkratni odmerek 6,6 mg/kg telesne mase, ki se daje intravensko enkrat na dan 3–5 zaporednih dni. Da bi zagotovili ustrezno odmerjanje, je treba čim natančneje določiti telesno maso, saj se s tem prepreči premajhno ali preveliko odmerjanje. Režim odmerjanja se ne sme preseči.

Uporaba gentamicina pri žrebcih in novorojenih žrebcih ni priporočena.

4.11. Karenca

Ni dovoljena uporaba pri konjih v laktaciji, katerih meso ali mleko je namenjeno prehrani ljudi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, gentamicin.

Oznaka ATC vet: QJ01GB03

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Gentamicinijev sulfat uničuje bakterije v odvisnosti od koncentracije. Hitrost uničevanja bakterij se poveča, ko je koncentracija gentamicina večja od minimalne koncentracije (MIK) za določene gramnegativne patogene, pri čemer je optimalno razmerje med najvišjo serumsko koncentracijo (C_{maks}) in MIK 8–10.

Gentamicinijev sulfat deluje baktericidno, tako da se nepovratno veže na ribosomske podenote 30S, ter ima dva različna mehanizma delovanja. Za prvi mehanizem je značilno, da gentamicin ovira pravilno polimerizacijo in elongacijo aminokislin. Ta mehanizem se pojavi pri visokih koncentracijah. Drugi mehanizem prevlada pri nizkih koncentracijah, pri katerih tRNA napačno prebere kodone aminokislin, kontrolno branje pa je ovirano. To povzroči nepravilno sekvenciranje aminokislin in nesmiselne beljakovine.

Učinkovina je zelo polarna in hidrofilna, njen prenos pa je aktiven proces, ki je tesno povezan s prenosom elektronov, oksidativno fosforilacijo in respiratornimi kinoni v celični membrani. Gentamicin se v glavnem porazdeli v zunajcelični tekočini. Gentamicin se ne porazdeli v cerebrospinalno tekočino. Gentamicin je najbolje obravnavati kot antibiotik ozkega spektra z baktericidnim delovanjem proti gramnegativnim bakterijam (npr. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). Gentamicin nima učinka na anaerobne bakterije in mikoplazme. Gentamicin ne prehaja v celice ali abscese. Gentamicin preneha učinkovati v prisotnosti vnetnega debrisa, v okoljih z malo kisika in pri nizkem pH. V nespremenjeni obliki se izloča skozi ledvice z glomerulno filtracijo, pri čemer se izloči od 85–95 % odmerka.

Obstaja več mehanizmov, preko katerih so različni sevi bakterij razvili odpornost proti aminoglikozidom, kot je gentamicin. Najpogostejša vrsta odpornosti proti aminoglikozidom je encimska modifikacija. Identificiranih je bilo več kot 50 različnih encimov. Encimska modifikacija povzroči visoko stopnjo odpornosti. Geni, ki kodirajo encime, ki spremenijo aminoglikozide, so običajno prisotni na plazmidih in transpozonih.

Obstajajo tri vrste encimov, ki spremenijo aminoglikozide:

1. N-acetiltransferaza (AAC) – katalizira acetilacijo aminoskupine, odvisno od acetilkoencima;
2. O-adeniltransferaza (ANT) – katalizira adenilacijo hidroksilne kisline, odvisno od ATP;
3. O-fosfotransferaza (APH) – katalizira fosforilacijo hidroksilne kisline, odvisno od ATP.

Med preostalimi mehanizmi odpornosti so še ribosomske mutacije vezavnega mesta za aminoglikozide in podenoto 30S ter mehanizem, preko katerega bakterije zmanjšajo prepustnost za aminoglikozide.

Označevanje:

[V povezavi z že odobreno ciljno živalsko vrsto, konji, je treba uporabiti besedilo v nadaljevanju:](#)

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Konji (ki niso namenjeni za proizvodnjo živil).

8. KARENCA

Ni dovoljena uporaba pri konjih v laktaciji, katerih meso ali mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Navodilo za uporabo:

[V povezavi z že odobreno ciljno živalsko vrsto, konji, je treba uporabiti besedilo v nadaljevanju:](#)

4. INDIKACIJE

Za zdravljenje okužb spodnjih dihal pri konjih, ki jih povzročajo aerobne gramnegativne bakterije, občutljive za gentamicin.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primeru znanega nepravilnega delovanja ledvic.

Ne uporabite v primeru znane preobčutljivosti za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. Predlaganega režima odmerjanja ne smete preseči.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Konji (ki niso namenjeni za proizvodnjo živil).

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Konji:

Intravenska uporaba.

Enkratni odmerek 6,6 mg/kg telesne mase, ki se daje intravensko enkrat na dan 3–5 zaporednih dni.

Da bi zagotovili ustrezno odmerjanje, je treba čim natančneje določiti telesno maso, saj se s tem prepreči premajhno ali preveliko odmerjanje. Režim odmerjanja se ne sme preseči.

Uporaba gentamicina pri žrebetih in novorojenih žrebetih ni priporočena.

10. KARENCA

Ni dovoljena uporaba pri konjih v laktaciji, katerih meso ali mleko je namenjeno prehrani ljudi.

12. POSEBNA OPOZORILA

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Konji:

Znano je, da gentamicin povzroča nefrotoksičnost tudi pri terapevtskih odmerkih. Obstajajo tudi posamezna poročila o ototoksičnosti, povezani z gentamicinom. Terapevtski indeks pri odobrenem režimu odmerjanja ni bil določen. Posledično ima gentamicin ozek terapevtski indeks. Zdravilo se zato

lahko uporablja samo na podlagi ocene razmerja med tveganji in koristmi, ki jo pristojni veterinar poda za vsakega konja posebej, pri čemer mora upoštevati druge razpoložljive možnosti zdravljenja. Da bi zmanjšali tveganje za nefrotoksičnost, je treba zagotoviti zadostno hidracijo zdravljenih živali in po potrebi uvesti tekočinsko zdravljenje.

Zelo priporočljivo je, da se konje, zdravljene z gentamicinom, skrbno spremlja. Spremljanje mora vključevati ocenjevanje pomembnih ledvičnih parametrov v krvi (npr. kreatinina in sečnine) ter preiskave urina (npr. razmerje med gama-glutamilttransferazo in kreatininom). Prav tako se priporoča terapevtsko spremljanje koncentracije gentamicina v krvi, saj je znano, da se najvišje in najnižje koncentracije gentamicina v plazmi pri posameznih živalih razlikujejo. Kadar je spremljanje krvi mogoče, morajo biti ciljne najvišje koncentracije gentamicina v plazmi približno 16–20 µg/ml. Posebna previdnost je potrebna, kadar se gentamicin daje sočasno z drugimi zdravili, ki so lahko nefrotoksična (zdravila, ki vsebujejo na primer nesteroidne protivnetne učinkovine, furosemid in druge aminoglikozide).

Varnost gentamicina ni bila dokazana pri žrebetih, prav tako pa je premalo znanega o dodatnih učinkih gentamicina na ledvica žrebet, zlasti novorojenih. Glede na trenutno znanje je mogoče sklepati, da pri žrebetih, zlasti novorojenih, obstaja večje tveganje za nefrotoksičnost zaradi gentamicina kot pri odraslih konjih. Ena od razlik med ledvicami novorojenih žrebet in odraslih konjev je tudi počasnejše izločanje gentamicina pri žrebetih. Posledično terapevtski indeks pri novorojenih žrebetih ni bil določen. Uporaba zdravila pri žrebetih zato ni priporočljiva.

Kadar je mogoče, mora uporaba zdravila temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Gentamicin je antibiotik ozkega spektra z baktericidnim delovanjem proti gramnegativnim bakterijam, ki nima učinkov na anaerobne bakterije in mikoplazme. Gentamicin ne prehaja v celice ali abscese. Gentamicin preneha učinkovati v prisotnosti vnetnega debrisa, v okoljih z malo kisika in pri nizkem pH. Režim odmerjanja se ne sme preseči. Uporaba zdravila na način, ki odstopa od navodil v povzetku glavnih značilnosti zdravila, poveča tveganje za nefrotoksičnost in lahko poveča razširjenost bakterij, odpornih proti gentamicinu.

Posebna previdnost se priporoča, kadar se gentamicin uporablja pri starejših konjih ali konjih s povišano telesno temperaturo, endotoksemijo, sepsjo in dehidracijo.

Brejest:

Varnost zdravila za breje kobile ni znana. Laboratorijske študije na živalih so pokazale znake fetalne nefrotoksičnosti. Zdravilo uporabite samo po oceni razmerja med tveganji in koristmi, ki jo poda odgovorni veterinar.