

## **Bilaga I**

**Förteckning över namn, läkemedelsformer, de veterinärmedicinska läkemedlens styrkor, djurart, sökande/innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna**

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart
Österrike	Vana GmbH Wolfgang Schmäzl Gasse 6 1020 Wien Österrike	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Häst, föl, nötkreatur, kalvar, svin, hundar, katter
Belgien	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgien	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Hästar, nötkreatur, svin, hundar och katter
Belgien	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Hästar (icke- livsmedelsproduc erande hästar)
Kroatien	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Kroatien	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, hästar (icke- livsmedelsproduc erande), svin, hundar och katter
Kroatien	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Kroatien	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, hästar, hundar, katter
Tjeckien	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Italien	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Kalvar, föl och smågrisar vid en månads ålder

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart
Danmark	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Hästar
Estland	Estland	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, häst, svin
Tyskland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Tyskland	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, häst som anges som inte avsedd för slakt för användning som livsmedel, katt, hund
Tyskland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Tyskland	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, häst som anges som inte avsedd för slakt för användning som livsmedel, katt, hund
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, häst som anges som inte avsedd för slakt för användning som livsmedel, katt, hund

Medlem sstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, häst som anges som inte avsedd för slakt för användning som livsmedel, katt, hund
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, häst som anges som inte avsedd för slakt för användning som livsmedel, katt, hund
Tyskland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Tyskland	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, svin, häst som anges som inte avsedd för slakt för användning som livsmedel, katt, hund
Island	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Hästar
Irland	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Hästar som anges som inte avsedda för slakt för användning som livsmedel.
Lettland	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Tyskland	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Katter, nötkreatur, hundar, hästar

Medlem sstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart
Lettland	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgarien	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin, katter, nötkreatur, hundar, hästar
Lettland	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgien	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin, nötkreatur, hundar, hästar
Lettland	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Tyskland	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin, katter, nötkreatur, hundar, hästar
Litauen	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Tyskland	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Katter, hundar, nötkreatur, svin, hästar
Litauen	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Tyskland	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Häst, föl, nötkreatur, kalv, svin, avvanda svin, hund och katt
Litauen	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Nederländerna	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, kalvar, svin, smågrisar, hästar, katter och hundar.
Litauen	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Spanien	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkljams, galvijams, kiauléms, šunims ir katéms	Gentamicin	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, hästdjur, svin, hundar och katter

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Spanien	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Hund, katt, svin, smågrisar, nötkreatur, kalvar, hästar
Portugal	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil n° 88 7° Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, hästar, hundar och katter
Slovakien	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Italien	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Föl, kalvar, diande- den första månaden i livet
Spanien	SUPER S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spanien	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Icke livsmedelsproducerande hästar, nötkreatur, hundar och katter
Spanien	SUPER S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spanien	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Icke livsmedelsproducerande hästar, nötkreatur, hundar och katter
Spanien	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Spanien	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Icke livsmedelsproducerande hästar, nötkreatur, hundar och katter

Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart
Spanien	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Hästar (icke- livsmedelsprodu- cerande häst).
Spanien	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Spanien	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Icke livsmedelsprodu- cerande hästar, nötkreatur, hundar och katter
Spanien	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Spanien	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Icke livsmedelsprodu- cerande hästar, nötkreatur, hundar och katter
Spanien	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Spanien	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Hästdjur inte avsedda för användning som livsmedel, hundar, katter
Spanien	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spanien	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Hästar, nötkreatur, hundar och katter
Spanien	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Spanien	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Icke livsmedelsprodu- cerande hästar, nötkreatur, hundar och katter

Medlem sstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart
Spanien	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Spanien	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Icke livsmedelsproducerande hästar, nötkreatur, hundar och katter
Spanien	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Spanien	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Icke livsmedelsproducerande hästar, nötkreatur, hundar och katter
Spanien	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Spanien	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Icke livsmedelsproducerande hästar, nötkreatur, svin, hundar och katter
Spanien	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spanien	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Icke livsmedelsproducerande hästar, nötkreatur och svin
Spanien	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Spanien	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur (kalvar upp till 250 kg), svin (kultingar), hästdjur inte avsedda för användning som livsmedel, hundar och katter



Medlemsstat EU/EES	Sökande/Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart
Spanien	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spanien	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Icke livsmedelsproducerande hästar, nötkreatur, hundar och katter
Sverige	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Häst
Storbritannien	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irland	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Hästar (icke-livsmedelsproducerande)

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av  
produktresuméer, märkning och bipacksedlar**

# Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedel innehållande gentamicin som saluförs som injektionsvätska, lösning, för administrering till hästar (se bilaga I)

## 1. Inledning

Gentamicin är ett aminoglykosid-antibiotikum, som är indicerat för behandling av en mängd olika bakterieinfektioner. Det används i normala fall som sulfatsaltet. I veterinärmedicinen används gentamicin främst som injektionsvätska, lösning, för svin, nötkreatur och hästar och som en oral lösning för fjäderfä. Det används också i humanmedicinen, vanligtvis som injektionsvätska, lösning, för intramuskulär administrering. Det ingår för närvarande i Världshälsoorganisationens (WHO) förteckning över basläkemedel för människor.

En ansökan för produkten Genta Equine 10 procent injektionsvätska, lösning, för hästar, innehållande gentamicin som aktiv substans lämnades in till Danmark som berörd medlemsstat i ett förfarande för ömsesidigt erkännande med artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG som rättslig grund, dvs. en generisk ansökan. Referensprodukten är Gentaject 10 procent injektionsvätska, lösning, för hästar, som har varit godkänd i Irland sedan 1988 (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Eftersom referensprodukten bara är godkänd i Irland har begreppet EU:s referensprodukt tillämpats i detta förfarande för ömsesidigt erkännande. Under förfarandet för ömsesidigt erkännande noterade Danmark att originalprodukten och de generiska produkterna har olika indikationer och doseringsscheman.

Den relativt låga godkända dosen och de målpatogener som är indicerade för Gentaject 10 procent injektionsvätska, lösning, gav Danmark anledning till oro över huruvida de föreslagna indikationerna och doseringsschemana till denna produkt stöds av adekvata data, med tanke på belägg från aktuella vetenskapliga publikationer. Det ifrågasattes om produkten är effektiv för dessa indikationer och om de låga godkända doserna i sin tur kan öka hästbakteriers resistens mot gentamicin. Dessutom kan högre godkända doser (t.ex. Genta Equine 10 procent injektionsvätska, lösning) vara ett hot mot måldjurets säkerhet till följd av gentamicins kända nefrotoxicitet. Användningen av dessa produkter kan därför utgöra en allvarlig risk för djurhälsan när det gäller bristande effekt samt måldjurets säkerhet. Dessutom skulle utvecklingen av antimikrobiell resistens mot gentamicin utgöra en allvarlig hälsorisk för både människor och djur.

Man insåg att indikationerna inte skulle vara unika för dessa två produkter och att andra injicerbara veterinärmedicinska läkemedel innehållande gentamicin för användning hos hästar som godkänts i EU har andra godkända doser, och oron och övervägandena skulle lika mycket gälla dessa.

Den 14 februari 2014 lade Danmark därför fram en hänskjutningsanmälan till Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i enlighet med artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för alla veterinärmedicinska läkemedel innehållande gentamicin som saluförs som injektionsvätska, lösning, för administrering till hästar. Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) ombads harmonisera de berörda produkternas indikation/indikationer och doseringsscheman, med hänsyn tagen till tillgängliga data och i synnerhet till måldjurets säkerhet.

Hänskjutningsförfaranden på grundval av artikel 35 i direktiv 2001/82/EG kräver en tydligt formulerad fråga som hänskjuts till kommittén. CVMP noterar att artikel 36 i direktivet fastställer att det är dess skyldighet att överväga det aktuella ärendet och utfärda ett motiverat yttrande inom en passande tidsgräns. Området för hänskjutningsförfaranden är begränsat till utvärdering av veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt. Därför har man bara beaktat de vetenskapliga frågorna till CVMP i anmälan om skiljedom, vilka rapporteras här nedan.

CVMP noterar att det inte finns något gränsvärde för högsta tillåtna restmängder av gentamicin för hästar. Godkännandena för försäljning av de produkter som berörs av detta hänskjutningsförfarande antas ha beviljats av de nationella behöriga myndigheterna på grundval av artikel 6.3 i direktiv 2001/82/EG. Det är inte kommitténs uppgift att tolka EU:s lagstiftning och överväga huruvida bestämmelserna i artikel 6.3 i direktivet efterlevs, varför dessa frågor inte tas upp i bedömningen av hänskjutningsförfarandet.

## 2. Diskussion om tillgängliga data

Injicerbara veterinärmedicinska läkemedel innehållande gentamicin för användning hos hästar är för närvarande godkända i EU för behandling av en mängd olika indikationer, även breda sådana såsom infektioner i luftvägarna, magtarmkanalen och urin- och könsorganen, vilka orsakas av olika målpatogener. Skälet till detta är främst deras snabba baktericida effekt mot gramnegativa bakterier, som det bara finns begränsade behandlingsalternativ mot, deras kemiska stabilitet samt synergi med betalaktamantibiotika. De godkända doseringsschemana varierar stort, mellan doser på 2–10 mg/kg kroppsvikt med 8–24 timmars intervall under 3–5 dagar.

De flesta injicerbara läkemedel innehållande gentamicin för hästar godkändes först på 1980- och 1990-talet, och det finns (jämfört med dagens krav) bara mycket begränsade data till stöd för indikationer eller doseringsscheman hos hästar.

### **Indikationer**

Eftersom endast mycket begränsade data är tillgängliga till stöd för alla de aktuella indikationerna hos hästar inriktade CVMP sin granskning främst på bedömningen av aktuell vetenskaplig litteratur och data om minsta hämmande koncentration (MIC).

Kommittén fann att de flesta av de aktuella breda indikationerna inte skulle stödjas av data. Bristen på data och de begränsade vetenskapliga beläggen skulle endast stödja en smal indikation, dvs. "För behandling av nedre luftvägsinfektioner hos hästar orsakade av aeroba gramnegativa bakterier som är känsliga för gentamicin". Denna indikation stämmer med gentamicins distributionsmönster, som främst är extracellulärvätskan.

Kommittén ansåg att sökande/innehavare av godkännande för försäljning skulle behöva lämna in lämpliga data, efter krav om uppdatering, för övriga indikationer för hästar för injicerbara läkemedel innehållande gentamicin.

### **Doseringsschema**

En enda farmaceutisk studie tillhandahölls till stöd för det godkända doseringsschemat för en produkt inom ramen för detta hänskjutningsförfarande. CVMP ansåg i sin bedömning att denna studie var av begränsat värde. Alla andra doseringsscheman verkar ha godkänts baserat på expertrapporter, vetenskapliga publikationer och PK/PD-egenskaper. Dessutom är gentamicin känt för att vara en av de mest nefrotoxiska aminoglykosiderna, med en mycket smal säkerhetsmarginal, vilket är särskilt oroande när det gäller unga djur, dvs. föl. Emellertid har inga säkerhetsstudier av måldjuret utförts med användning av en styrkt vetenskaplig studiedesign, i enlighet med rekommendationen i VICH-riktlinje 43 <sup>(1)</sup> om måldjurets säkerhet, som tog upp godkända doseringsscheman och administreringsvägar hos vuxna hästar och föl, särskilt vad gäller gentamicin-inducerad nefrotoxicitet. CVMP:s arbetsgrupp för antimikrobiella medel (Antimicrobials Working Party, AWP) och arbetsgrupp för

---

<sup>1</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004361.pdf)

läkemedelseffekt (Efficacy Working Party, EWP) konsulterades avseende flera aspekter av ett säkert doseringsschema för gentamicin hos hästar.

Baserat på samtliga tillgängliga belägg fann CVMP att en enstaka daglig dos på 6,6 mg gentamicin/kg kroppsvikt, administrerat intravenöst, skulle ge en effektiv dos, med beaktande av de önskade PK/PD-egenskaperna för ett koncentrationsberoende antibiotikum, dvs. optimal maximal serumkoncentration ( $C_{max}$ ) till MIC-kvot på 8–10, och med antagande av en bakteriell MIC  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ . CVMP ansåg att denna dos hade stöd av kliniska erfarenhet, eftersom en enda daglig administrering skulle minska risken för nefrotoxicitet hos vuxna hästar (jämfört med tätare dagliga administreringar) liksom risken för det teoretiska begreppet adaptiv resistens.

Kommittén drog därför slutsatsen att en engångsdos på 6,6 mg gentamicin/kg kroppsvikt intravenöst en gång om dagen under 3–5 dagar i följd skulle ge en effektiv dos för vuxna hästar, vid användning enligt produktresumén.

Särskilt nyfödda föl befanns dock skilja sig signifikant från vuxna hästar både vad gäller ett effektivt doseringsschema och måldjurets säkerhet. Farmakokinetiken för gentamicin förändras avsevärt under de första två veckorna av ett föls liv — plasmakoncentrationer av gentamicin är svårare att uppnå hos nyfödda föl och gentamicin kvarhålls längre i kroppen, särskilt i njurarna, jämfört med vuxna hästar med en större sannolikhet för gentamicin-inducerad nefrotoxicitet som följd. Måldjurets säkerhet för injicerbara läkemedel innehållande gentamicin för hästar anses inte bevisad vid användning hos föl. Användning av läkemedlen hos föl rekommenderas därför inte.

### **3. Bedömning av nytta-riskförhållandet**

Injicerbara veterinärmedicinska läkemedel innehållande gentamicin för användning hos hästar är för närvarande godkända i EU för behandling av en mängd olika indikationer, även breda sådana såsom infektioner i luftvägarna, magtarmkanalen och urin- och könsorganen, vilka orsakas av olika målpatogener. De godkända doseringsschemana varierar stort, mellan doser på 2–10 mg/kg kroppsvikt med 8–24 timmars intervall under 3–5 dagar.

Det finns bara mycket begränsade data till stöd för de olika indikationerna och doseringsschemana och CVMP ombads granska de tillgängliga uppgifterna och att rekommendera vetenskapligt motiverade indikationer och ett säkert och effektivt doseringsschema för hästar.

#### **Nyttabedömning**

Gentamicin används för första- eller andrahandsbehandling av hästar i en mängd olika kliniska situationer. Detta är främst på grund av dess snabba baktericida effekt mot gramnegativa bakterier, liksom dess kemiska stabilitet och synergi med betalaktamantibiotika.

Dessutom är utbudet begränsat när det gäller behandling av gramnegativa infektioner hos hästar, och klinisk erfarenhet har visat att gentamicin är effektivt hos vuxna hästar vid en enstaka daglig dos på 6,6 mg/kg kroppsvikt (intravenöst) under 3–5 dagar.

Det finns inte tillräckligt med data till stöd för de nuvarande godkända indikationerna. CVMP fann att bristen på data och de begränsade vetenskapliga beläggen bara skulle stödja en smal indikation, dvs. "För behandling av nedre luftvägsinfektioner hos hästar orsakade av aeroba gramnegativa bakterier som är känsliga för gentamicin".

#### **Riskbedömning**

Nefrotoxicitet är den främsta risken av gentamicin för måldjuret som kan inträffa inom de terapeutiska doserna. Studier om säkerhetsmarginalen i de nuvarande godkända doseringsschemana varken lämnades in av innehavarna av godkännande för försäljning eller kunde identifieras i den vetenskapliga

litteraturen. CVMP rekommenderade ett doseringsschema för vuxna hästar på 6,6 mg/kg en gång om dagen under 3-5 dagar, följt av kraftiga varningar i produktlitteraturen om bristen på säkerhetsdata för måldjuret. Nefrotoxicitet är ett särskilt problem hos föl. CVMP anser därför att inget doseringsschema bör specificeras för föl och att nuvarande godkända doseringsscheman för föl bör tas bort från produktinformationen på grund av bristen på säkerhetsdata för måldjuret, särskilt vad gäller nefrotoxicitet.

Överanvändning av läkemedel innehållande gentamicin kan leda till en ökad risk för det teoretiska begreppet adaptiv resistens.

### **Åtgärder för riskhantering eller riskreducering**

Produkternas användning har begränsats till en indikation för vilken gentamicin anses effektiv på grundval av de uppgifter och den information som finns att tillgå.

Ett harmoniserat doseringsschema föreslås för användning hos vuxna hästar, vilket följer de önskade PK/PD-egenskaperna för ett koncentrationsberoende antibiotikum och återspeglar tillgängliga data för hästar.

Varningsmeddelanden och råd för en säker användning har lagts in i produktinformationen, vilka återspeglar bristen på säkerhetsdata för måldjuret hos hästar och föl.

### **Utvärdering av nytta-riskförhållandet**

CVMP fann att nytta-riskförhållandet för injicerbara veterinärmedicinska läkemedel innehållande gentamicin för hästar är positivt för följande indikation:

”För behandling av nedre luftvägsinfektioner hos hästar orsakade av gramnegativa bakterier som är känsliga för gentamicin.”

CVMP fann även att nytta-riskförhållandet för injicerbara veterinärmedicinska läkemedel innehållande gentamicin för hästar är positivt när doseringen för vuxna hästar (med lämpliga varningar och råd om dosering) ändras till följande:

”En engångsdos på 6,6 mg/kg kroppsvikt intravenöst en gång om dagen under 3–5 dagar i följd.

För att säkerställa korrekt dosering bör kroppsvikten bestämmas så exakt som möjligt så att under- eller överdosering undviks. Doseringsschemat får inte överskridas.”

CVMP fann att nytta-riskförhållandet för injicerbara veterinärmedicinska läkemedel innehållande gentamicin för hästar är negativt vid användning hos föl. Användning av läkemedlen hos föl rekommenderas därför inte.

## Skäl till ändring av produktresuméer, märkning och bipacksedlar

Skälen är följande:

- Utifrån de tillgängliga uppgifterna fann CVMP att indikationen i bilaga III var motiverad.
- Utifrån de tillgängliga uppgifterna fann CVMP att doseringsschemat bör ändras på det sätt som beskrivs i bilaga III.
- Utifrån de tillgängliga uppgifterna fann CVMP att alla andra indikationer och doseringsscheman för hästar ska tas bort från produktinformationen.
- CVMP ansåg att det totala nytta-riskförhållandet är positivt för de veterinärmedicinska läkemedlen (se bilaga I), förutsatt att ändringar införs i produktinformationen.

CVMP rekommenderade ändringar av godkännandena för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel innehållande gentamicin som saluförs som injektionsvätska, lösning, för administrering till hästar, i syfte att ändra produktresuméerna, märkningen och bipacksedeln i enlighet med bilaga III.

## **Bilaga III**

**Ändringar i de relevanta avsnitten av produktresumé,  
märkning och bipacksedel**



## Produktresumé

När det gäller den redan godkända målarten hästar ska nedanstående ordalydelse användas:

### 4.1. Målart

Hästar (icke-livsmedelsproducerande hästar).

### 4.2. Indikationer för användning, med specificerad målart

För behandling av nedre luftvägsinfektioner hos hästar orsakade av aeroba gramnegativa bakterier som är känsliga för gentamicin.

### 4.3. Kontraindikationer

Använd inte vid känd njurinsufficiens.

Använd inte vid känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Överskrid inte det angivna doseringsschemat.

### 4.5. Särskilda försiktighetsåtgärder

#### Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Hästar:

Det är väl känt att gentamicin inducerar nefrotoxicitet också vid terapeutiska doser. Det finns även isolerade rapporter om ototoxicitet med gentamicin. Ingen säkerhetsmarginal har fastställts enligt det godkända doseringsschemat. Som sådant har gentamicin en smal säkerhetsmarginal. Läkemedlet bör därför endast användas baserat på den ansvariga veterinärens nytta-riskbedömning för varje enskild häst, med hänsyn tagen till alternativ tillgänglig behandling.

För att minska den nefrotoxiska risken bör adekvat hydrering av de behandlade djuren säkerställas, och vätskebehandling bör vid behov inledas.

Noggrann övervakning av hästar som behandlas med gentamicin rekommenderas bestämt. I denna övervakning ingår bedömning av relevanta njurparametrar i blodet (t.ex. kreatinin och urea) samt urinalys (t.ex. gammaglutamyltransferas/kreatinin-kvot). Terapeutisk blodprovskontroll av koncentrationen av gentamicin rekommenderas också på grund av kända individuella djurvariationer i gentamicins maximala och minimala koncentrationer i plasma. Där blodprovskontroll är tillgänglig bör de maximala koncentrationerna av gentamicin ligga på omkring 16–20 µg/ml.

Särskild försiktighet bör iaktas när gentamicin administreras tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel (innehållande t.ex. NSAID-medel, furosemid och andra aminoglykosider).

Gentamicins säkerhet har inte fastställts hos föl och det saknas kunskap om de extra effekterna av gentamicin på föls njurar, särskilt nyfödda föl. Föl och särskilt nyfödda föl löper enligt de senaste rönen högre risk för gentamicin-inducerad nefrotoxicitet än vuxna hästar. Skillnaden mellan föls neonatala njurar och dem hos vuxna hästar är en långsammare clearance av gentamicin hos föl. Ingen säkerhetsmarginal har fastställts för neonatala föl. Användning av läkemedlen hos föl rekommenderas därför inte.

Produktens användning ska när så är möjligt baseras på känslighetstester av bakterien som isolerats från djuret. Gentamicin är ett gramnegativt bakteriedödande antimikrobiellt läkemedel med smalt spektrum, utan effekter på anaeroba bakterier och mykoplasma. Gentamicin tränger inte in intracellulärt eller in i abscesser. Gentamicin avaktiveras i närvaro av inflammatoriskt debris, låg syrehalt i omgivningen och lågt pH.

Doseringsschemat får inte överskridas. Om produkten används på ett sätt som avviker från anvisningarna i produktresumén ökar risken för nefrotoxicitet och kan öka prevalensen av bakterier som är resistent mot gentamicin.

Extra försiktighet bör iaktas om gentamicin ges till äldre hästar, till eller hästar med feber, endotoxemi, sepsis och dehydrering.

#### 4.7. Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Säkerheten hos dräktiga hästar är inte känd. Studier på försöksdjur har dock visat belägg för fetal nefrotoxicitet. Användning får endast ske baserat på den ansvariga veterinärens nytta-riskbedömning.

#### 4.9. Dos och administreringsätt

Hästar:

Intravenös användning.

En engångsdos på 6,6 mg/kg kroppsvikt intravenöst en gång om dagen under 3–5 dagar i följd.

För att säkerställa korrekt dosering bör kroppsvikten bestämmas så exakt som möjligt för att undvika under- eller överdosering. Doseringsschemat får inte överskridas.

Användning av gentamicin hos föl och nyfödda rekommenderas inte.

#### 4.11. Karenstid(er)

Ej godkänt för användning hos hästar som producerar kött eller mjölk för användning som livsmedel.

### 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella läkemedel för systemisk användning, gentamicin.

ATCvet-kod: QJ01GB03

#### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Gentamicinsulfat har koncentrationsberoende bakteriedödande egenskaper. Den bakteriedödande frekvensen ökar när koncentrationen av gentamicin överskrider den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för en viss gramnegativ patogen, med optimal maximal serumkoncentration ( $C_{max}$ ) till MIC-kvot på 8-10.

Gentamicinsulfat har baktericid verkan genom att binda irreversibelt till ribosomens 30S-subenheter, och verkar genom två olika mekanismer. I den ena mekanismen kan gentamicin störa korrekt polymerisering och förlängning av aminosyrorna. Denna mekanism sker vid höga koncentrationer. En annan mekanism dominerar i låga koncentrationer, där tRNA läser av aminosyrornas kodon felaktigt och korrekturläsningen är skadad. Detta leder till felaktig sekvensering av aminosyror och nonsensprotein.

Substansen är kraftigt polär, hydrofil och transport verkar vara en aktiv process nära förknippad med elektrontransport, oxidativ fosforylering och respiratoriska kinoner i cellmembranet. Gentamicin distribueras främst inom extracellulärvätskan. Gentamicin distribueras inte till cerebrospinalvätskan. Gentamicin betraktas bäst som ett gramnegativt bakteriedödande antimikrobiellt läkemedel med smalt spektrum (t.ex. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). Gentamicin har inga effekter på anaeroba bakterier och mykoplasma. Gentamicin tränger inte in intracellulärt eller in i abscesser. Gentamicin avaktiveras i närvaro av inflammatoriskt debris, låg syrehalt i omgivningen och lågt pH. Gentamicin elimineras oförändrat av njuren via glomerulär filtration, med 85–95 procent av dosen.

Det finns flera mekanismer med vilka olika bakteriestammar har utvecklat resistens mot aminoglykosider såsom gentamicin. Enzymatisk modifiering är den vanligaste typen av aminoglykosidresistens. Över 50 olika enzymer har identifierats. Enzymatisk modifiering resulterar i en hög resistensnivå. Generna som kodar för aminoglykosidmodifierande enzymer påträffas vanligen på plasmider och transposoner.

Det finns tre typer av aminoglykosidmodifierande enzymer:

1. N-Acetyltransferaser (AAC) – katalyserar acetyl CoA-beroende acetylering av en aminogrupp
2. O-Adenyltransferaser (ANT) – katalyserar ATP-beroende adenylering av hydroxylgrupp
3. O-Fosfotransferaser (APH) – katalyserar ATP-beroende fosforylering av en hydroxylgrupp

Två andra resistensmekanismer är ribosomala mutationer på aminoglykosidernas bindningsställe, 30S-subenheten, och bakterier som minskar genomsläppligheten för aminoglykosider.

## Märkning:

När det gäller den redan godkända målarten hästar ska nedanstående ordalydelse användas:

<b>5. MÅLART</b>
------------------

Hästar (icke-livsmedelsproducerande hästar).

<b>8. KARENSTID</b>
---------------------

Ej godkänt för användning hos hästar som producerar kött eller mjölk för användning som livsmedel.

## Bipacksedel:

With relation to the already approved target species horses, the wording below should be used:

### 4. INDIKATIONER

För behandling av nedre luftvägsinfektioner hos hästar orsakade av aeroba gramnegativa bakterier som är känsliga för gentamicin.

### 5. KONTRAIKATIONER

Använd inte vid känd njurinsufficiens.

Använd inte vid känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Överskrid inte det angivna doseringsschemat.

### 7. MÅLART

Hästar (icke-livsmedelsproducerande hästar).

### 8. DOSERING FÖR VARJE ART, ADMINISTRERINGSVÄG OCH ADMINISTRERINGSSÄTT

Hästar:

Intravenös användning.

En engångsdos på 6,6 mg/kg kroppsvikt intravenöst en gång om dagen under 3–5 dagar i följd.

För att säkerställa korrekt dosering bör kroppsvikten bestämmas så exakt som möjligt för att undvika under- eller överdosering. Doseringsschemat får inte överskridas.

Användning av gentamicin hos föl och nyfödda rekommenderas inte.

### 10. KARENSTID

Ej godkänt för användning hos hästar som producerar kött eller mjölk för användning som livsmedel.

### 12. SÄRSKILDA VARNINGAR

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Hästar:

Det är väl känt att gentamicin inducerar nefrotoxicitet också vid terapeutiska doser. Det finns även isolerade rapporter om ototoxicitet med gentamicin. Ingen säkerhetsmarginal har fastställts enligt det godkända doseringsschemat. Som sådant har gentamicin en smal säkerhetsmarginal. Läkemedlet bör därför endast användas baserat på den ansvariga veterinärens nytta-riskbedömning för varje enskild häst, med hänsyn tagen till alternativ tillgänglig behandling.

För att minska den nefrotoxiska risken bör adekvat hydrering av de behandlade djuren säkerställas, och vätskebehandling bör vid behov inledas.

Noggrann övervakning av hästar som behandlas med gentamicin rekommenderas bestämt. I denna övervakning ingår bedömning av relevanta njurparametrar i blodet (t.ex. kreatinin och urea) samt urinalys (t.ex. gammaglutamyltransferas/kreatinin-kvot). Terapeutisk blodprovskontroll av koncentrationen av gentamicin rekommenderas också på grund av kända individuella djurvariationer i gentamicins maximala och minimala koncentrationer i plasma. Där blodprovskontroll är tillgänglig bör de maximala koncentrationerna av gentamicin ligga på omkring 16–20 µg/ml.

Särskild försiktighet bör iakttas när gentamicin administreras tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel (innehållande t.ex. NSAID-medel, furosemid och andra aminoglykosider). Gentamicins säkerhet har inte fastställts hos föl och det saknas kunskap om de extra effekterna av gentamicin på föls njurar, särskilt nyfödda föl. Föl och särskilt nyfödda föl löper enligt de senaste rönen högre risk för gentamicin-inducerad nefrotoxicitet än vuxna hästar. Det som skiljer njurarna hos nyfödda föl från dem hos vuxna hästar är en långsammare clearance av gentamicin hos föl. Ingen säkerhetsmarginal har fastställts för nyfödda föl. Användning av läkemedlen hos föl rekommenderas därför inte.

Produktens användning ska när så är möjligt baseras på känslighetstester av bakterien som isolerats från djuret. Gentamicin är ett gramnegativt bakteriedödande antimikrobiellt läkemedel med smalt spektrum utan effekter på anaeroba bakterier och mykoplasma. Gentamicin tränger inte in intracellulärt eller in i abscesser. Gentamicin avaktiveras i närvaro av inflammatoriskt debris, låg syrehalt i omgivningen och lågt pH.

Doseringsschemat får inte överskridas. Om produkten används på ett sätt som avviker från anvisningarna i produktresumén ökar risken för nefrotoxicitet och kan öka prevalensen av bakterier som är resistenta mot gentamicin.

Extra försiktighet bör iakttas om gentamicin ges till gamla hästar, eller hästar med feber, endotoxemi, sepsis och dehydrering.

#### Dräktighet:

Säkerheten hos dräktiga hästar är inte känd. Studier på försöksdjur har dock visat belägg för fetal nefrotoxicitet. Användning får endast ske baserat på den ansvariga veterinärens nytta-riskbedömning.