

Приложение I

Списък на наименованията, фармацевтичните форми, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, видовете животни, заявителите/притежателите на лицензи за употреба в държавите членки

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценз за употреба	Наименование	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни
Австрия	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Австрия	Gentavan 5% - Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, жребчета, говеда, телета, прасета, кучета, котки
Белгия	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Белгия	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, говеда, прасета, кучета и котки
Белгия	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ирландия	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне (коне, които не са отглеждани за производство на храни)
Хърватия	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Хърватия	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, коне (които не са отглеждани за производство на храни), прасета, кучета и котки
Хърватия	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Хърватия	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, кучета, котки
Чешка република	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Италия	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Телета, жребчета и малки прасета на възраст един месец

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценз за употреба	Наименование	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни
Дания	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ирландия	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне
Естония	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Естония	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, коне, прасета
Германия	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Германия	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, декларирани като непредназначени за клане за човешка консумация, котки, кучета
Германия	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Германия	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, прасета, коне, декларирани като непредназначени за човешка консумация, котки, кучета

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценз за употреба	Наименование	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни
Германия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Германия	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, прасета, конне, декларирани като непредназначени за човешка консумация, котки, кучета
Германия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Германия	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, прасета, конне, декларирани като непредназначени за човешка консумация, котки, кучета
Германия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Германия	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, прасета, конне, декларирани като непредназначени за човешка консумация, котки, кучета
Германия	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Германия	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, прасета, конне, декларирани като непредназначени за човешка консумация, котки, кучета

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценз за употреба	Наименование	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни
Исландия	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ирландия	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне
Ирландия	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ирландия	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, декларирани като непредназначени за човешка консумация
Латвия	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Германия	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Котки, говеда, кучета, коне
Латвия	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 България	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета, котки, говеда, кучета, коне
Латвия	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Белгия	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета, говеда, кучета, коне
Латвия	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Германия	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета, котки, говеда, кучета, коне

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценз за употреба	Наименование	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни
Литва	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Германия	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Котки, кучета, говеда, прасета, коне
Литва	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Германия	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, жребчета, говеда, телета, прасета, малки прасета, подрастващи прасета, кучета и котки
Литва	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Нидерландия	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, телета, прасета, малки прасета, коне, котки и кучета.
Литва	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Испания	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkliams, galvijams, kiaulėms, šunims ir katėms	Gentamicin	40 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, еднокопитни животни, прасета, кучета и котки
Малта	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Испания	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Инжекционен разтвор	Кучета, котки, прасета, малки прасета, говеда, телета, коне
Португалия	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Португалия	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, коне, кучета и котки

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценз за употреба	Наименование	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни
Словакия	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Италия	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Жребчета, телета, сукалчета - през първия месец от живота
Испания	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Испания	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, които не са отглеждани за производство на храни, говеда, кучета и котки
Испания	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Испания	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, които не са отглеждани за производство на храни, говеда, кучета и котки
Испания	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Испания	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, които не са отглеждани за производство на храни, говеда, кучета и котки
Испания	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ирландия	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне (коне, които не са отглеждани за производство на храни)
Испания	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Испания	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, които не са отглеждани за производство на храни, говеда, кучета и котки

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценз за употреба	Наименование	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни
Испания	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro- Reus Reus 43206 Tarragona Испания	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, които не са отглеждани за производство на храни, говеда, кучета и котки
Испания	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crtá. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Испания	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Инжекционен разтвор	Еднокопитни животни, непредназначени за човешка консумация, кучета, котки
Испания	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Испания	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, говеда, кучета и котки
Испания	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Испания	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, които не са отглеждани за производство на храни, говеда, кучета и котки
Испания	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Испания	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, които не са отглеждани за производство на храни, говеда, кучета и котки

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценз за употреба	Наименование	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни
Испания	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Испания	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, които не са отглеждани за производство на храни, говеда, кучета и котки
Испания	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Испания	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, които не са отглеждани за производство на храни, говеда, прасета кучета и котки
Испания	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Испания	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, които не са отглеждани за производство на храни, говеда и прасета
Испания	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Испания	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда (телета до 250 kg), свине (бозаещи прасета), еднокопитни животни, непредназначени за човешка консумация, кучета и котки
Испания	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Испания	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне, които не са отглеждани за производство на храни, говеда, кучета и котки

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/притежател на лиценз за употреба	Наименование	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни
Швеция	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ирландия	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне
Великобритания	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Ирландия	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Инжекционен разтвор	Коне (които не са отглеждани за производство на храни)

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на кратките характеристики на продуктите, етикетите и листовките

Цялостно обобщение на научната оценка на ветеринарномедицинските продукти, съдържащи гентамицин, под формата на инжекционни разтвори за приложение при коне (вж. Приложение I)

1. Въведение

Гентамицин е аминогликозиден антибиотик, показан за лечение на различни бактериални инфекции. Обикновено се използва като сулфатна сол. Във ветеринарната медицина гентамицин се използва основно като инжекционен разтвор за прасета, говеда и коне и като перорален разтвор за домашни птици. Използва се и в хуманната медицина, обикновено като инжекционен разтвор за интрамускулно приложение. Понастоящем е включен в списъка на лекарствата от съществено значение за хуманната медицина на Световната здравна организация (СЗО).

Заявлението за Genta Equine 10% инжекционен разтвор за коне, съдържащ гентамицин като активна субстанция, е подадено в Дания като заинтересована държава членка в процедура по взаимно признаване (MRP) на основание член 13, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО, т.е. заявление за генеричен ветеринарномедицински продукт. Референтният продукт е Gentaject 10% инжекционен разтвор за коне, който е лицензиран за употреба в Ирландия от 1988 г. (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Тъй като референтният продукт е лицензиран само в Ирландия, в процедурата е приложена концепцията за европейски референтен ветеринарномедицински продукт. В хода на процедурата Дания отбеляза, че оригиналният и генеричните продукти имат различни показания и дозови режими.

Относително ниската лицензирана доза и видовете патогени, за които е показан Gentaject 10% инжекционен разтвор, дават основания Дания да изрази опасения дали предложените показания и дозови режими за този продукт са подкрепени от адекватни данни, предвид доказателства от скорошни научни публикации. Поставен е въпросът дали продуктът е ефективен за тези показания и дали ниските лицензирани дози могат постепенно да повишат процентите на резистентност към гентамицин сред бактериите, срещащи се при еднокопитни животни. В допълнение по-високите лицензирани дози (напр. Genta Equine 10% инжекционен разтвор) могат да представляват заплаха за безопасността на видовете животни поради известната нефротоксичност на гентамицин. Затова употребата на тези продукти може да представлява сериозен риск за здравето на животните с оглед на липсата на ефикасност и безопасността за видовете животни. Освен това развитието на антимикробна резистентност към гентамицин представлява сериозен риск както за човешкото, така и за животинското здраве.

Приема се, че показанията не са уникални за тези два продукта, както и че при другите лицензирани в ЕС инжекционни ветеринарномедицински продукти, съдържащи гентамицин, за приложение при коне, са одобрени различни дози и опасенията и съображенията се отнасят и за тях.

Поради това на 14 февруари 2014 г. Дания представя в Европейската агенция по лекарствата („Агенцията“) уведомление за сезиране по член 35 от Директива 2001/82/ЕО, за всички ветеринарномедицински продукти, съдържащи гентамицин, под формата на инжекционни разтвори за приложение при коне. До Комитета по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) е подадено искане за хармонизиране на показанията(ята) и дозовите режими на засегнатите продукти предвид наличните данни, по-конкретно във връзка с безопасността на видовете животни, за които е предназначен ВМП.

Процедурите по сезиране на основание член 35 от Директива 2001/82/ЕО изискват към Комитета да се отправят ясно формулирани въпроси. CVMP отбеляза, че съгласно член 36 от Директивата задължението на Комитета е да разгледа поставения въпрос и да излезе с обосновано становище в съответния срок. Обхватът на процедурите по сезиране се ограничава до оценка на качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарномедицинските продукти. Поради това са разгледани и по-долу се съобщават само научните въпроси, поставени на CVMP в уведомлението за сезиране.

CVMP отбеляза, че за гентамицин за приложение при коне не са определени максимални допустими стойности за остатъчните количества (MRL). Счита се, че лицензите за употреба за включените в тази процедура по сезиране продукти са издадени от националните компетентни органи на основание член 6, параграф 3 от Директива 2001/82/ЕО. Тълкуването на законодателството на ЕС и проверката на съответствието с правните разпоредби на член 6, параграф 3 от Директивата не са в компетенциите на Комитета и поради това тези въпроси не са разгледани в оценката от процедурата по сезиране.

2. Обсъждане на наличните данни

Понастоящем инжекционните ветеринарномедицински продукти, съдържащи гентамицин, за приложение при коне, са лицензирани в ЕС за лечение на различни показания, включително показания с широк обхват като инфекции на дихателните пътища, стомашно-чревния и уrogenиталния тракт, причинени от различни целеви патогени. Това се дължи основно на бързото бактерицидно действие на гентамицин срещу грам-отрицателни бактерии, за които са налични само ограничени възможности за лечение, на неговата химична стабилност и на комбинираното действие с бета-лактамни антибиотици. Одобрените дозови режими варират в широки граници, между дози 2–10 mg/kg тт на интервали 8–24 часа в продължение на 3–5 дни.

Повечето инжекционни продукти за коне, съдържащи гентамицин, първоначално са лицензирани през 80-те и 90-те години на XX в. и (в сравнение с настоящите изисквания) са налични само ограничени данни в подкрепа на показанията и дозовите режими при коне.

Терапевтични показания

Тъй като са налични много ограничени данни в подкрепа на всички настоящи показания при коне, в прегледа CVMP разгледа главно върху оценката на данните от съвременната научна литература и данните за минималните инхибиращи концентрации (МИК).

Комитетът заключава, че повечето от настоящите широки показания не са подкрепени от данни. Липсата на данни и ограничените научни доказателства подкрепят само тясно показание, т.е. „За лечение на инфекции на долните дихателни пътища при коне, причинени от аеробни грам-отрицателни бактерии, податливи на гентамицин“. Това показание съответства на модела на разпределение на гентамицин, който е предимно в извънклетъчната течност.

Комитетът счита, че за други показания за коне на инжекционни продукти, съдържащи гентамицин, заявителите/притежателите на лицензи за употреба (ПЛУ) трябва да представят подходящи данни съгласно актуалните изисквания.

Дозов режим

Представено е само едно собствено проучване в подкрепа на одобрения дозов режим за продукт, включен в обхвата на това сезиране. CVMP счита, че проучването има ограничена стойност за оценката. Всички други дозови режими, изглежда, са одобрени въз основа на доклади от специалисти, научни публикации и фармакокинетичните/фармакодинамичните (ФК/ФД) характеристики. Освен това е известно, че гентамицин е един от аминогликозидите с най-висока

нефротоксичност, с много тясна граница на безопасност, което е от особено значение при млади животни, т.е. жребчета. Въпреки това не са проведени проучвания при видовете животни, за които е предназначен ВМП, които да използват обоснован научен модел на проучването, както се препоръчва в насока 43 на VICH¹ относно безопасността на видовете животни, за които е предназначен ВМП, включващи лицензираните дозови режими и начини на приложение при възрастни коне и жребчета, по-конкретно във връзка с нефротоксичността, индуцирана от гентамицин. Проведени са консултации с Работната група по антимикробната резистентност (AWP) и Работната група по въпросите на ефикасността (EWP) на CVMP относно няколко аспекта на безопасния дозов режим на гентамицин при коне.

Въз основа на всички налични доказателства CVMP счита, че една дневна доза от 6,6 mg гентамицин/kg тт, приложена интравенозно, осигурява ефикасна доза, предвид желаните ФК/ФД характеристики за зависимите от концентрацията антибиотици, т.е. оптимално съотношение на максималната серумна концентрация (C_{max}) спрямо МИК 8/10, и с допускане на бактериална МИК $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. CVMP счита, че тази доза е подкрепена от клиничния опит, като се има предвид, че прилагането на една дневна доза намалява риска от нефротоксичност при възрастни коне (в сравнение с прилагането на по-чести интервали дневно), както и риска от теоретичната концепция за адаптивна резистентност.

Поради това Комитетът заключава, че една доза от 6,6 mg гентамицин/kg тт, прилагана интравенозно веднъж дневно в продължение на 3–5 последователни дни, осигурява ефикасна доза за възрастни коне, когато се използва съгласно КХП.

Въпреки това се приема, че жребчетата, особено новородените, значително се различават от възрастните коне, що се отнася до ефективния дозов режим и безопасността за видовете животни. Фармакокинетиката на гентамицин значително се променя през първите 2 седмици от живота на жребчето — плазмените концентрации на гентамицин се достигат по-трудно при новородени жребчета и гентамицин остава по-дълго в организма, особено в бъбреците, в сравнение с възрастните животни, което води до по-висока вероятност за нефротоксичност, индуцирана от гентамицин. Безопасността за видовете животни, за които са предназначени инжекционните гентамицинови продукти за коне, не се счита за доказана при жребчета. Поради това не се препоръчва употреба на продуктите при жребчета.

3. Оценка на съотношението полза/риск

Понастоящем инжекционните ветеринарномедицински продукти, съдържащи гентамицин, за приложение при коне, са лицензирани в ЕС за лечение на различни показания, включително показания с широк обхват като инфекции на дихателните пътища, стомашно-чревния и уrogenиталния тракт, причинени от различни целеви патогени. Одобрените дозови режими варират в широки граници между дози 2–10 mg/kg тт на интервали от 8–24 часа в продължение на 3–5 дни.

Налични са много ограничени данни в подкрепа на диапазона показания и дозови режими и до CVMP е подадено искане за преглед на наличните данни и препоръки относно научно обосновани показания и безопасни и ефикасни дозови режими при коне.

Оценка на ползите

Гентамицин се използва като първи или втори избор лечение в множество различни клинични ситуации при коне. Това се дължи основно на бързото му бактерицидно действие срещу грам-

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

отрицателни бактерии, на неговата химична стабилност и комбинираното действие с бета-лактамни антибиотици.

Освен това са налични само ограничени възможности за лечение на грам-отрицателни инфекции при коне и клиничният опит показва, че гентамицин е ефективен при възрастни коне като една дневна доза от 6,6 mg/kg тт (интравенозно) в продължение на 3–5 дни.

Налични са недостатъчни данни в подкрепа на одобрените понастоящем показания. CVMP счита, че липсата на данни и ограничените научни доказателства подкрепят само тясно показание, т.е. „За лечение на инфекции на долните дихателни пътища при коне, причинени от аеробни грам-отрицателни бактерии, податливи на гентамицин“.

Оценка на риска

Нефротоксичността е основният риск от гентамицин за видовете животни, който може да възникне в рамките на терапевтичните дози. ПЛУ не представят проучвания за границата на безопасност на одобрените понастоящем дозови режими и такива не се откриват в научната литература. CVMP препоръчва дозов режим за възрастни коне от 6,6 mg/kg веднъж дневно в продължение на 3-5 дни, придружено от строги предупреждения в публикациите за продукта относно липсата на данни за безопасността за видовете животни, за които е предназначен. Нефротоксичността поражда особени опасения при жребчета. Поради това CVMP счита, че за жребчета не може да се определи дозов режим и одобрените понастоящем дозови режими за жребчета трябва да се премахнат от продуктовата информация поради липсата на данни за безопасността за видовете животни, особено по отношение на нефротоксичността.

Свърхупотребата на гентамицинови продукти може да не доведе до повишен риск от теоретичната концепция за адаптивна резистентност.

Управление на риска и мерки за ограничаването му

Употребата на продуктите е ограничена до показание, при което гентамицин се счита за ефикасен, въз основа на наличните данни и информация.

Предложен е хармонизиран дозов режим за приложение при възрастни коне, който отговаря на желаните ФК/ФД характеристики на зависимия от концентрацията антибиотик и отразява наличните данни при коне.

В продуктовата информация са включени предупредителни изречения и препоръки за безопасно приложение, които отразяват липсата на данни за безопасност при коне и жребчета, за които е предназначен продуктът.

Оценка на съотношението полза/риск

CVMP счита, че съотношението полза/риск за инжекционните ветеринарномедицински продукти, съдържащи гентамицин, за приложение при коне е положително за следното показание:

„За лечение на инфекции на долните дихателни пътища при коне, причинени от грам-отрицателни бактерии, податливи на гентамицин.“

CVMP счита също, че съотношението полза/риск за инжекционните ветеринарномедицински продукти, съдържащи гентамицин, за приложение при коне е положително, когато дозата за възрастни коне (с подходящи предупреждения и препоръка за дозиране) се промени на:

„Една доза от 6,6 mg/kg тт за интравенозно приложение веднъж дневно в продължение на 3–5 последователни дни.

За да се гарантира правилно дозиране, телесното тегло трябва да се определи възможно най-точно, с цел избягване на прием на подтерапевтична доза или предозиране. Дозовият режим не трябва да се надвишава.”

CVMP счита, че съотношението полза/риск за инжекционните ветеринарномедицински продукти, съдържащи гентамицин, за приложение при коне е отрицателно, когато те се прилагат при жребчета. Поради това не се препоръчва употреба на продуктите при жребчета.

Основания за изменение на кратките характеристики на продуктите, етикетите и листовките

Като се има предвид, че:

- въз основа на наличните данни CVMP счита, че терапевтичните показания, както са постановени в Приложение III, са обосновани;
- въз основа на наличните данни CVMP счита, че дозовият режим трябва да се измени, както е описано в Приложение III;
- въз основа на наличните данни CVMP счита, че всички други показания и дозови режими при коне трябва да се премахнат от продуктовата информация;
- CVMP счита, че общото съотношение полза/риск е положително за ветеринарномедицинските продукти (вж. Приложение I), при условие че се внесат измененията в информацията за продукта;

CVMP препоръчва изменения на лицензите за употреба на ветеринарномедицинските продукти, съдържащи гентамицин, под формата на инжекционни разтвори за приложение при коне, за да се внесат промени в кратките характеристики на продуктите, етикетите и листовките, както е посочено в Приложение III.

Приложение III

**Изменения на съответните точки от кратките
характеристики на продуктите, етикетите и листовките**

Кратка характеристика на продукта

Във връзка с вече одобрения вид животни, коне, трябва да се използва долупосоченият текст:

4.1. Видовете животни, за които е предназначен ВМП

Коне (които не са отглеждани за производство на храни).

4.2. Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

За лечение на инфекции на долните дихателни пътища при коне, причинени от аеробни грам-отрицателни бактерии, податливи на гентамицин.

4.3. Противопоказания

Да не се използва при известни случаи на бъбречна дисфункция.

Да не се използва при известна свръхчувствителност към активната субстанция или към някой от ексципиентите.

Да не се надвишава препоръчителният дозов режим.

4.5. Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Коне

Добре известно е, че гентамицин индуцира нефротоксичност, дори в терапевтични дози. Също така във връзка с гентамицин има изолирани съобщения за ототоксичност. Не е установена граница на безопасност при одобрения дозов режим. Поради това гентамицин има тясна граница на безопасност. Затова продуктът трябва да се използва само въз основа на оценка на съотношението полза/риск от отговорния ветеринарен лекар за всяко отделно животно, като се вземе предвид алтернативното налично лечение.

За да се намали рискът от нефротоксичност, се препоръчва да се гарантира адекватна хидратация на подложените на лечение животни и при необходимост да се започне терапия с течности.

Силно се препоръчва конете, лекувани с гентамицин, да се наблюдават внимателно. Това наблюдение включва оценка на значимите бъбречни параметри в кръвта (напр. креатинин и урея) и уринен анализ (напр. на съотношението гама глутамил трансфераза/креатинин). Препоръчва се и терапевтично наблюдение на концентрацията на гентамицин в кръвта, тъй като е известно, че върховите и минимални плазмени концентрации на гентамицин варират при отделните животни. В случай че е осигурено наблюдение на кръвта, целевите върхови плазмени концентрации на гентамицин трябва да са приблизително 16–20 µg/ml.

Трябва да се упражни повишено внимание, когато гентамицин се прилага с други потенциално нефротоксични лекарствени продукти (съдържащи напр. НСПВЛ, фуросемид и други аминогликозиди).

Безопасността на гентамицин при жребчета не е установена и липсват знания за допълнителните ефекти на гентамицин върху бъбреците на жребчетата, особено при новородените. Настоящите знания предполагат, че жребчетата, особено новородените, са изложени на по-висок риск от нефротоксичност, индуцирана от гентамицин, в сравнение с възрастните животни. Разликите между бъбреците на новородените жребчета и възрастните животни включват по-бавен клирънс на гентамицин при жребчетата. Поради това при новородени жребчета не е установена граница на безопасността. Затова употребата на продукта при жребчета не се препоръчва.

По възможност употребата на продукта трябва да се основава на изследване на податливостта на бактериите, изолирани от животното. Гентамицин е тясноспектърно, грам-отрицателно бактерицидно, антимикробно средство, което не оказва ефекти върху анаеробните бактерии и микоплазмите. Гентамицин не прониква вътреклетъчно или в абсцеси. Гентамицин се дезактивира

при наличие на остатъчни продукти от възпалителни процеси, в нискокислородни среди и при ниско рН.

Дозовият режим не трябва да се надвишава. Употреба на продукта, която се отклонява от указанията в КХП, повишава риска от нефротоксичност и може да увеличи разпространението на бактерии, резистентни към гентамицин.

Препоръчва се повишено внимание, когато гентамицин се прилага при възрастни коне или коне с температура, ендотоксемия, сепсис и дехидратация.

4.7. Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Не е известна безопасността за бременни коне. Въпреки това проучванията при лабораторни животни показват доказателства за нефротоксичност за плода. Прилага се само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

4.9. Доза и начин на приложение

Коня

Интравенозно приложение.

Една доза от 6,6 mg/kg телесно тегло се прилага интравенозно веднъж дневно в продължение на 3–5 последователни дни.

За да се гарантира правилно дозиране, телесното тегло трябва да се определи възможно най-точно, с цел избягване на прием на подтерапевтична доза или предозиране. Дозовият режим не трябва да се надвишава.

Употребата на гентамицин при жребчета и новородени не се препоръчва.

4.11. Карентен срок (карентни срокове)

Продуктът не е лицензиран за употреба при коне, отглеждани за производство на месо или мляко, предназначени за човешка консумация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, гентамицин.
Ветеринарномедицински анатомо-терапевтичен код: QJ01GB03

5.1 Фармакодинамични свойства

Гентамициновият сулфат показва зависими от концентрацията характеристики на умъртвяване на бактериите. Процентът умъртвени бактерии нараства с увеличаване на концентрацията на гентамицин над минималната концентрация (МИК) за даден грам-отрицателен патоген, с оптимално съотношение на максималната серумна концентрация (C_{max}) спрямо МИК 8/10.

Гентамициновият сулфат упражнява бактерицидното си действие, като се свързва необратимо с 30S рибозомните подединици и действа по два различни механизма. При първия механизъм гентамицин може да попречи на правилна полимеризация на аминокиселините и удължаването. Този механизъм протича при високи концентрации. Друг механизъм преобладава при ниски концентрации, когато кодоните на аминокиселините се разчитат погрешно от тРНК и се нарушава възможността за коригиране. Това води до неправилна последователност на аминокиселините и нонсенс протеини.

Субстанцията е високополярна, хидрофилна и транспортът, изглежда, е активен процес, тясно свързан с транспорта на електрони, окислителното фосфорилиране и дихателните хинони в клетъчната мембрана. Гентамицин се разпределя предимно в извънклетъчните течности.

Гентамицин не прониква в гръбначно-мозъчната течност.

Препоръчва се употребата на гентамицин най-вече като тясноспектърно, грам-отрицателно, бактерицидно антимикробно средство (напр. срещу *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). Гентамицин не оказва ефект върху анаеробните бактерии и микоплазмите. Гентамицин не прониква вътреклетъчно или в абсцеси. Гентамицин се дезактивира при наличие на остатъчни продукти от

възпалителни процеси, в нискокислородни среди и при ниско рН. Гентамицин се елиминира в непроменен вид от бъбреците чрез гломерулна филтрация, което включва 85–95% от дозата. Съществуват няколко механизма, по които различните щамове бактерии развиват резистентност срещу аминогликозидите, подобни на гентамицин. Ензимната модификация е най-често срещаният вид аминогликозидна резистентност. Установени са над 50 различни ензима. Ензимната модификация води до високо ниво на резистентност. Гените, кодиращи за ензими, които модифицират аминогликозидите, обикновено се срещат в плазмидите и транспозоните. Има три различни вида ензими, модифициращи аминогликозидите:

1. N-ацетилтрансфераза (AAC) – катализира ацетил CoA-зависимото ацетилиране на аминоксидната група
2. O-аденилтрансфераза (ANT) – катализира АТР-зависимото аденилиране на хидроксилната група
3. O-фосфотрансфераза (APH) – катализира АТР-зависимото фосфорилиране на хидроксилната група

Два други механизма на резистентност включват рибозомни мутации на мястото на свързване на аминогликозидите, 30S подединицата и намалената пропускливост на аминогликозиди, дължаща се на бактериите.

Етикет:

Във връзка с вече одобрения вид животни, коне, трябва да се използва долупосоченият текст:

5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Коне (които не са отглеждани за производство на храни).

8. КАРЕНТЕН СРОК

Продуктът не е лицензиран за употреба при коне, отглеждани за производство на месо или мляко, предназначени за човешка консумация.

Листовка:

Във връзка с вече одобрения вид животни, коне, трябва да се използва долупосоченият текст:

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

За лечение на инфекции на долните дихателни пътища при коне, причинени от аеробни грам-отрицателни бактерии, податливи на гентамицин.

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се използва при известни случаи на бъбречна дисфункция.

Да не се използва при известна свръхчувствителност към активната субстанция или към някой от ексципиентите.

Да не се надвишава препоръчителният дозов режим.

7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Коне (които не са отглеждани за производство на храни).

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН(И) НА ПРИЛАГАНЕ

Коне

За интравенозно приложение.

Една доза от 6,6 mg/kg телесно тегло се прилага интравенозно веднъж дневно в продължение на 3–5 последователни дни.

За да се гарантира правилно дозиране, телесното тегло трябва да се определи възможно най-точно, с цел избягване на прием на подтерапевтична доза или предозиране. Дозовият режим не трябва да се надвишава.

Употребата на гентамицин при жребчета и новородени не се препоръчва.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Продуктът не е лицензиран за употреба при коне, отглеждани за производство на месо или мляко, предназначени за човешка консумация.

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

Коне

Добре известно е, че гентамицин индуцира нефротоксичност дори в терапевтични дози. Също така във връзка с гентамицин има изолирани съобщения за ототоксичност. Не е установена граница на безопасност при одобрения дозов режим. Поради това гентамицин има тясна граница на безопасност. Затова продуктът трябва да се използва само въз основа на оценка на съотношението полза/риск от отговорния ветеринарен лекар за всяко отделно животно, като се вземе предвид алтернативното налично лечение.

За да се намали рискът от нефротоксичност, се препоръчва да се гарантира адекватна хидратация на подложените на лечение животни и при необходимост да се започне терапия с течности.

Силно се препоръчва конете, лекувани с гентамицин, да се наблюдават внимателно. Това наблюдение включва оценка на значимите бъбречни параметри в кръвта (напр. креатинин и урея) и уринен анализ (напр. на съотношението гама глутамил трансфераза/креатинин). Препоръчва се и терапевтично наблюдение на концентрацията на гентамицин в кръвта, тъй като е известно, че върховите и минимални плазмени концентрации на гентамицин варират при отделните животни. В случай че е осигурено наблюдение на кръвта, целевите върхови плазмени концентрации на гентамицин трябва да са приблизително 16–20 µg/ml.

Трябва да се упражни повишено внимание, когато гентамицин се прилага с други потенциално нефротоксични лекарствени продукти (съдържащи напр. НСПВЛ, фуросемид и други аминокликозиди).

Безопасността на гентамицин при жребчета не е установена и липсват знания за допълнителните ефекти на гентамицин върху бъбреците на жребчетата, особено при новородените. Настоящите знания предполагат, че жребчетата, особено новородените, са изложени на по-висок риск от нефротоксичност, индуцирана от гентамицин, в сравнение с възрастните животни. Разликите между бъбреците на новородените жребчета и възрастните животни включват по-бавен клирънс на гентамицин при жребчетата. Поради това при новородени жребчета не е установена граница на безопасността. Затова употребата на продукта при жребчета не се препоръчва.

По възможност употребата на продукта трябва да се основава на изследване на податливостта на бактериите, изолирани от животното. Гентамицин е тясноспектърно, грам-отрицателно бактерицидно, антимикробно средство без ефекти върху анаеробните бактерии и микоплазмите.

Гентамицин не прониква вътреклетъчно или в абсцеси. Гентамицин се дезактивира при наличие на остатъчни продукти от възпалителни процеси, в нискокислородни среди и при ниско рН. Дозовият режим не трябва да се надвишава. Употреба на продукта, която се отклонява от указанията в КХП, повишава риска от нефротоксичност и може да увеличи разпространението на бактерии, резистентни към гентамицин.

Препоръчва се повишено внимание, когато гентамицин се прилага при възрастни коне или коне с температура, ендотоксемия, сепсис и дехидратация.

Бременност:

Не е известна безопасността при бременни коне. Въпреки това проучванията при лабораторни животни показват доказателства за нефротоксичност за плода. Да се използва само въз основа на оценка на съотношението полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.