

Prilog I.

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko-medicinskih proizvoda, životinjskih vrsti, podnosioca zahtjeva / nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet u državama članicama

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv VMP-a	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austrija	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Konj, ždrijebe, govedo, tele, svinja, pas, mačka
Belgija	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgija	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji, goveda, svinje, psi i mačke
Belgija	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji (koji se ne koriste u prehrani ljudi)
Hrvatska	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Hrvatska	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, konji (koji se ne koriste u prehrani ljudi), svinje, psi i mačke
Hrvatska	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Hrvatska	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, 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	Otopina za injekciju	Goveda, ždrjebad i prašćići u dobi od mjesec dana

Država članica EU / EEA	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv VMP-a	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste
Danska	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji
Estonija	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Estonija	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, konji, svinje
Njemačka	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Njemačka	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi, mačke, psi
Njemačka	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Njemačka	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi, mačke, psi
Njemačka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Njemačka	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi, mačke, psi
Njemačka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Njemačka	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi, mačke, psi

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv VMP-a	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste
Njemačka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Njemačka	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi, mačke, psi
Njemačka	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Njemačka	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi, mačke, psi
Island	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji
Irska	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji koji nisu predviđeni za klanje za prehranu ljudi
Latvija	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Njemačka	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Mačke, goveda, psi, konji
Latvija	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bugarska	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje, mačke, goveda, psi, konji

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv VMP-a	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste
Latvija	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgija	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje, goveda, psi, konji
Latvija	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Njemačka	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Otopina za injekciju	Svinje, mačke, goveda, psi, konji
Litva	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Njemačka	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Mačke, psi, goveda, svinje, konji
Litva	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Njemačka	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Otopina za injekciju	Konj, ždrijebe, govedo, tele, svinja, prašćić, prase, pas i mačka
Litva	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Nizozemska	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, telad, svinje, prašćići, konji, mačke i psi.
Litva	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Španjolska	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkljams, galvijams, kiaulėms, šunims ir katėms	Gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Govedo, konji, svinje, psi i mačke

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv VMP-a	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Španjolska	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Pas, mačka, svinja, prašćići, goveda, telad, konji
Portugal	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, konji, psi i mačke
Slovačka	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Italija	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Ždrjebad, telad, sisavci – prvi mjesec života
Španjolska	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Španjolska	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, goveda, psi i mačke
Španjolska	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Španjolska	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, goveda, psi i mačke
Španjolska	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Španjolska	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, goveda, psi i mačke

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv VMP-a	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste
Španjolska	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji (koji se ne koriste u prehrani ljudi).
Španjolska	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Španjolska	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, goveda, psi i mačke
Španjolska	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Španjolska	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, goveda, psi i mačke
Španjolska	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Španjolska	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, psi, mačke
Španjolska	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Španjolska	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji, goveda, psi i mačke
Španjolska	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Španjolska	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, goveda, psi i mačke

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv VMP-a	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste
Španjolska	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Španjolska	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, goveda, psi i mačke
Španjolska	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Španjolska	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, goveda, psi i mačke
Španjolska	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Španjolska	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, goveda, psi i mačke
Španjolska	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Španjolska	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, goveda i svinje
Španjolska	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Španjolska	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda (telad do 250 kg), prašci (svinje koje sisaju), konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, psi i mačke
Španjolska	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Španjolska	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji koji se ne koriste u prehrani ljudi, goveda, psi i mačke

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv VMP-a	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste
Švedska	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Konj
Ujedinjena Kraljevina	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irska	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Konji (koji se ne koriste u prehrani ljudi)

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za dopunu sažetaka opisa svojstava proizvoda, etiketa i uputa za uporabu

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene veterinarsko-medicinskih lijekova koji sadrže gentamicin dostupan kao otopine za injekciju predviđene za primjenu u konja (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik indiciran za liječenje niza bakterijskih infekcija. Normalno se koristi kao sulfatna sol. U veterini, gentamicin se uglavnom koristi kao otopina za injekciju za svinje, goveda i konje te kao peroralna otopina za perad. Također se koristi u humanoj medicini, najčešće kao otopina za injekciju za intramuskularnu primjenu. Trenutno je uvršten u popis osnovnih lijekova za primjenu u ljudi Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organisation, WHO-a)).

Danska kao država članica u postupku podnijela je zahtjev za VMP Genta Equine 10% otopina za injekciju za konje, koji sadrži gentamicin kao djelatnu tvar, postupku međusobnog priznavanja (MRP-u) po pravnoj osnovi članka 13. stavka 1. Direktive 2001/82/EZ, odnosno za generičku primjenu. Referenti VMP je Gentaject 10% otopina za injekciju za konje koja je odobrena u Irskoj od 1988. (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Budući da je Referenti proizvod odobren samo U Irskoj, koncept europskog referentnog VMP-a primijenjen je u ovom MRP-u. Tijekom ovog MRP-a, Danska je istaknula kako izvorni VMP i generički VMP imaju različite indikacije i režime doziranja.

Relativno mala odobrena doza i ciljni patogeni indicirani za Gentaject 10% otopinu za injekciju poslužili su kao osnova Danskoj za zabrinutost vezanu uz predložene indikacije i režime doziranja, te jesu li isti pokrijepljeni primjerenim podacima, uzimajući u obzir dokaze iz najnovijih znanstvenih publikacija. Postavljeno je pitanje je li proizvod djelotvoran u ovim indikacijama, te mogu li male odobrene doze povećati stope rezistencije među konjskim bakterijama na gentamicin. Nadalje, veće odobrene doze (primjerice Genta Equine 10% otopina za injekciju) mogu predstavljati prijetnju sigurnosti ciljnih životinja uslijed poznate nefrotoksičnosti gentamicina. Stoga, primjena ovih VMP-ova može predstavljati ozbiljan rizik za zdravlje životinja u smislu nedostatka djelotvornosti kao i sigurnosti za ciljne životinje. Nadalje, razvoj antimikrobijske rezistencije na gentamicin predstavlja ozbiljan rizik kako za zdravlje ljudi tako i za zdravlje životinja.

Mišljenje je da indikacije ne bi bile jedinstvene za ova dva VMP-a i druge injektibilne VMP-ove, koji sadrže gentamicin za primjenu u konja, a odobreni su za stavljanje u promet u EU, te su odobreni za primjenu u različitim dozama. Zabrinutosti i razmatranja primjenjivi su u jednakoj mjeri na ove VMP-ove.

Stoga, 14. veljače 2014., Danska je dostavila Europskoj agenciji za lijekove (Agenciji) obavijest o postupku upućivanja u skladu sa člankom 35. Direktive 2001/82/EZ, za sve veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže gentamicin, a koji se primjenjuju kao injekcija za uporabu u konja. Od Odbora za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP) zatraženo je da uskladi indikaciju(e) i režime doziranja predmetnih VMP-ova, uzimajući u obzir dostupne podatke, a posebice u vezi sa sigurnom primjenom u ciljnih životinja.

Postupci upućivanja na temelju članka 35. Direktive 2001/82/EZ zahtijevaju jasno formulirano pitanje upućeno Odboru. CVMP je napomenuo da je, sukladno članku 36. Direktive, njegova obveza razmotriti predmetno pitanje te izdati pojašnjeno mišljenje unutar primjerenog vremenskog razdoblja. Predmet postupaka upućivanja ograničen je na ocjenu kvalitete, sigurnosti i djelotvornosti medicinsko-veterinarskih proizvoda. Stoga se su u obavijesti o upućivanju razmotrena samo znanstvena pitanja upućena CVMP-u, te je o istima izvješteno.

CVMP je napomenuo da ne postoji MRL za gentamicin za primjenu u konja. Pretpostavljeno je da su odobrenja za stavljanje u promet VMP-ova koji su obuhvaćeni ovim postupkom upućivanja izdana od strane nacionalno nadležnih tijela na osnovu članka 6.(3) Direktive 2001/82/EZ. Tumačenje EU zakonodavstva i razmatranje sukladnosti s pravnim odredbama članka 6.(3) Direktive ne ubraja se u zadaće Odbora te stoga ova pitanja nisu obuhvaćena ocjenom postupka upućivanja.

2. Rasprava o dostupnosti podataka

Trenutni injektibilni veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadrže gentamicin za primjenu u konja odobreni su u EU za liječenje niza indikacija, uključujući indikacije širokog spektra poput infekcija respiratornog trakta, gastrointestinalnog trakta i genitourinarnog trakta uzrokovanih različitim ciljnim patogenima. Ovo je prvenstveno uzrokovano brzim baktericidnim djelovanjem protiv gram-negativnih bakterija za koje su dostupne samo ograničene mogućnosti terapije, kemijskom stabilnošću i sinergijom s beta-laktam antibioticima. Odobreni režimi doziranja uvelike se razlikuju, i to u rasponu doza od 2 do 10 mg/kg tt u intervalima od 8 do 24 sata tijekom 3–5 dana.

Većina injektibilnih proizvoda za konje koji sadrže gentamicin prvenstveno je odobrena u 1980.-ima i 1990.-ima, te (uspoređujući s trenutnim zahtjevima) dostupni su samo vrlo ograničeni podaci koji podržavaju indikacije ili režime doziranja u konja.

Indikacije

Budući da su dostupni samo vrlo ograničeni podaci koji podržavaju sve aktualne indikacije u konja, CVMP se usredotočio u svojem pregledu uglavnom na ocjenu trenutne znanstvene literature i podataka o minimalnoj inhibitornoj koncentraciji (MIC-u).

Odbor je zaključio kako većina aktualnog širokog spektra indikacija ne bi bila podržana podacima. Nedostatak podataka i ograničeni znanstveni dokazi podržavali bi samo uski spektar indikacija, odnosno „Za liječenje infekcija donjeg respiratornog trakta u konja uzrokovano aerobnim gram-negativnim bakterijama podložnima gentamicinu.” Ova je indikacija konzistentna s uzorkom distribucije gentamicina, koji se događa uglavnom u izvanstraničnoj tekućini.

Odbor je zaključio kako za bilo koju drugu indikaciju za konje za injektibilne VMP-ove koji sadrže gentamicin, podnositelji zahtjeva/nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) treba dostaviti odgovarajuće podatke u skladu s ažuriranim zahtjevima.

Režim doziranja

Dostavljeno je samo jedno vlasničko ispitivanje u prilog odobrenom režimu doziranja za proizvod uključen u predmet ovog postupka upućivanja. CVMP je zaključio kako je ovo ispitivanje od ograničene vrijednosti za ocjenu. Svi se ostali režimi doziranja čine odobrenima na temelju izvješća stručnjaka, znanstvenih publikacija i FK/FD značajki. Nadalje, gentamicin je poznat kao jedan od najviše nefrotoksičnih aminoglikozida, s vrlo uskom marginom sigurne primjene, što je posebice razlog za zabrinutost u mladim životinja, primjerice ždrjebadi. No, nisu provedena ispitivanja sigurne uporabe u ciljnih životinja primjenom dizajna znanstvenog ispitivanja potkrijepljenog dokumentima, kako je preporučeno u VICH smjernici 43¹ o sigurnoj primjeni u ciljnih životinja, a koja bi obuhvatila odobrene režime doziranja i načine primjene u odraslih konja i ždrjebadi, posebice u vezi s nefrotoksičnošću induciranom gentamicinom. Od antimikrobne radne skupine (AWP) i radne skupine o učinkovitosti (EWP) CVMP-a zatraženi su savjeti o nekoliko aspekata režima sigurnog doziranja gentamicina u konja.

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

Na temelju dostupnih dokaza, CVMP je zaključio da bi jedna dnevna doza od 6,6 mg gentamicina/kg po tt, primijenjena intravenozno, osigurala učinkovitu dozu, uzimajući u obzir željene FK/FD značajke za antibiotika ovisnih o koncentraciji, odnosno omjer optimalne maksimalne koncentracije seruma (C_{max}) u odnosu na MIC od 8–10, te pretpostavljajući bakterijski MIC od $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. CVMP je zaključio da je ova doza podržana kliničkim iskustvima, uzimajući u obzir da bi primjena jedne dnevne doze smanjila rizik od nefrotoksičnosti u odraslih konja (u usporedbi s učestalijim dnevnim primjenama) kao i rizik od teoretskog koncepta prilagodljive rezistencije.

Stoga je Odbor zaključio da bi jedna doza od 6,6 mg gentamicin/kg po tt koja se primjenjuje intravenozno jednom dnevno tijekom 3–5 uzastopnih dana osigurala djelotvornu dozu za odrasle koje, ako se primjenjuje u skladu sa SPC-om.

No, prepoznato je da se ždrjebad, posebice neonatalna, značajno razlikuje od odraslih konja s obzirom na učinkovit režim doziranja i sigurnu primjenu u ciljnih životinja. Farmakokinetika gentamicina mijenja se značajno u prva dva tjedna života ždrjebeta – koncentracije gentamicina u plazmi teže se postižu u neonatalne ždrjebadi, a gentamicin se dulje zadržava u tijeku, posebice u bubrezima, u usporedbi s odraslim konjima što rezultira povećanim izgledima za nefotoksičnost induciranu gentamicinom. Zaključeno je kako sigurna primjena u ciljnih životinja injektibilnih VMP-ova koji sadrže gentamicin za konje nije dokazana u ždrjebadi. Stoga, ne preporuča se primjena VMP-a u ždrjebadi.

3. Ocjena omjera koristi i rizika

Trenutni injektibilni veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadrže gentamicin za primjenu u konja odobreni su u EU za liječenje niza indikacija, uključujući indikacije širokog spektra poput infekcija respiratornog trakta, gastrointestinalnog trakta i genitourinarnog trakta uzrokovanih različitim ciljnim patogenima. Odobreni režimi doziranja uvelike se razlikuju, i to u rasponu doza od 2 do 10 mg/kg tt u intervalima od 8 do 24 sata tijekom 3–5 dana.

Budući da su dostupni samo vrlo ograničeni podaci koji podržavaju raspon indikacija i režima doziranja, od CVMP-a zatraženo je da pregleda dostupne podatke te da preporuči znanstveno opravdane indikacije i učinkovite režime doziranja u konja.

Ocjena koristi

Gentamicin se koristi kao terapija prve ili druge linije u različitim kliničkim situacijama u konja. va kemijska stabilnost ne indikacije. Razlog tomu je prvenstveno njegovo brzo bakteriološko djelovanje protiv gram-negativnih bakterija, njegova kemijska stabilnost i sinergija s beta-laktam antibioticima.

Nadalje, dostupan je samo ograničen izbor za liječenje gram-negativnih infekcija u konja, a kliničko je iskustvo pokazalo kako je gentamicin djelotvoran u odraslih konja u jednoj dnevnoj dozi od 6,6 mg/kg tt (intravenozno) tijekom 3–5 dana.

Trenutno nema dovoljno dostupnih podataka koji bi podržali aktualno odobrene indikacije. Odbor je stoga zaključio kako bi nedostatak podataka i ograničeni znanstveni dokazi podržavali samo uski spektar indikacija, odnosno „Za liječenje infekcija donjeg respiratornog trakta u konja uzrokovano aerobnim gram-negativnim bakterijama podložnima gentamicinu.”

Ocjena rizika

Nefrotoksičnost je glavni rizik u ciljnih životinja uslijed primjene gentamicina, a može nastupiti u okviru terapijskih doza. Nositelji odobrenja nisu dostavili ispitivanja o granicama sigurne primjene aktualno odobrenih režima doziranja niti su iste mogle biti identificirane u znanstvenoj literaturi. CVMP je preporučio režim doziranja za odrasle konje od 6,6 mg/kg jednom dnevno tijekom 3-5 dana, popraćeno strogim upozorenjima u literaturi proizvoda o nedostatku podataka o sigurnoj primjeni u

ciljnih životinja. Nefrotoksičnost je razlog za posebnu zabrinutost u ždrjebadi. Stoga je CVMP zaključio da se trebaju obrisati iz informacija o proizvodu, uslijed nedostatka podataka o sigurnoj primjeni u ciljnih životinja, posebice vezano uz nefrotoksičnost.

Prekomjerna uporaba VMP-ova koji sadrže gentamicin može rezultirati povećanim rizikom od teorijskog koncepta adaptivne rezistencije.

Mjere za upravljanje rizikom ili smanjivanje rizika

Uporaba VMP-ova ograničena je na indikaciju za koju se gentamicin smatra djelotvornim na dostupnih osnovu podataka i informacija.

Predložen je usklađeni režim doziranja koji će se koristiti u odraslih konja, a koji je u skladu s željenim FK/FD značajkama antibiotika ovisnih o koncentraciji i reflektira podatke dostupne u konja.

Rečenice koje sadrže upozorenja i savjete o sigurnoj primjeni uključene su u informacije o proizvodu, što reflektira nedostatak podataka o sigurnoj primjeni u ciljnih životinja, odnosno konja i ždrjebadi.

Ocjena omjera koristi i rizika

CVMP je zaključio da je omjer koristi i rizika za injektibilne veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže gentamicin za konje pozitivan za sljedeću indikaciju:

„Za liječenje infekcija donjeg respiratornog trakta u konja uzrokovano aerobnim gram-negativnim bakterijama podložnima gentamicinu.”

CVMP je, također, zaključio da je omjer koristi i rizika za injektibilne veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže gentamicin za konje pozitivan ukoliko se doziranje u odraslih konja (popraćeno odgovarajućim upozorenjima i savjetima o doziranju) promjeni u:

„Jedna doza od 6,6 mg/kg tt primijenjena intravenozno jednom dnevno tijekom 3–5 uzastopnih dana.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, tjelesnu težinu treba utvrditi što je preciznije moguće da bi se izbjeglo premalo ili prekomjerno doziranje. Režim doziranja se ne smije premašiti.”

CVMP je zaključio da je omjer koristi i rizika za injektibilne veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže gentamicin za konje negativan za primjenu u ždrjebadi. Stoga, primjena se ne preporučuje primjena proizvoda u ždrjebadi.

Razlozi za dopunu sažetaka opisa svojstava proizvoda, etiketa i uputa o lijeku

Budući da je:

- na osnovu dostupnih podataka, CVMP zaključio da su opravdane indikacije koje su navedene u Prilogu III.;
- na osnovu dostupnih podataka, CVMP zaključio da se režim doziranja treba dopuniti kako je opisano u Prilogu III.;
- na osnovu dostupnih podataka, CVMP zaključio da se sve ostale indikacije i režimi doziranja u konja trebaju obrisati iz informacija o proizvodu;
- je CVMP zaključio kako je ukupan omjer koristi i rizika za veterinarsko-medicinske proizvode (vidjeti Prilog I.) pozitivan, što je predmetom izmjena informacija o proizvodu;

CVMP je preporučio izmjene odobrenja za stavljanje lijeka u promet za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže gentamicin, a primjenjuju se kao otopine za injekciju za primjenu u konja, sa ciljem izmjene sažetka opisa svojstava VMP-a, etikete i upute o VMP-u kako je navedeno u Prilogu III.

Prilog III.

**Izmjene relevantnih dijelova sažetka opisa svojstava, etiketa
i uputa o VMP-u**

Sažetak opisa svojstava

Za već odobrenu ciljnu vrstu konja treba koristiti niže navedeni tekst:

4.1. Ciljne vrste

Konji (konji koji se ne koriste za prehranu ljudi).

4.2. Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Za liječenje infekcija nižeg respiratornog trakta u konja uzrokovano aerobnim gram-negativnim bakterijama osjetljivima na gentamicin.

4.3. Kontraindikacije

Ne koristite u poznatim slučajevima disfunkcije bubrega.

Ne koristite u slučajevima poznate preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.

Ne premašujte predloženi režim doziranja.

4.5. Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Konji:

Poznato je da gentamicin inducira nefrotoksičnost čak i u terapijskim dozama. Postoje čak i izolirane prijave ototoksičnosti povezane s gentamicinom. U odobrenim doziranjima nije utvrđeno ograničenje sigurne primjene. Kao takav, gentamicin ima vrlo usko ograničenje sigurne primjene. VMP se stoga treba koristiti samo na temelju ocjene omjera koristi i rizika od strane odgovornog veterinarskog kirurga za svakog pojedinog konja, uzimajući u obzir dostupna alternativna liječenja.

Da bi se smanjio rizik od nefrotoksičnosti, potrebno je osigurati primjerenu hidrataciju životinja koje se podvrgavaju liječenju, te ako je potrebno treba započeti i terapiju tekućinom.

Izričito se preporuča pažljivo praćenje konja koji se liječe gentamicin. Ovakvo praćenje uključuje ocjenu relevantnih parametara funkcije bubrega u krvi (primjerice kreatinin i urea) i urinoanalizu (primjerice omjer gama glutamil transferaze/kreatinina). Također se preporuča terapijsko praćenje koncentracije gentamicina u krvi zbog poznatih individualnih varijacija u vršnim i najnižim koncentracijama gentamicina u plazmi. U slučaju kada je dostupno praćenje krvi, ciljne koncentracije gentamicina u plazmi trebaju iznositi otprilike 16–20 µg/ml.

Posebnu pozornost treba primijeniti u slučaju primjene gentamicina s drugim potencijalnim lijekovima koji su nefrotoksični (koji sadrže primjerice NSAID-ove, furosemid kao i druge aminoglikozide).

Još uvijek nije utvrđena sigurna primjena gentamicina u ždrjebadi, te postoji nedostatak znanja dodatnog djelovanja gentamicina na bubrege ždrjebadi, posebice tek neonatalne ždrjebadi. d, posebice neonatalna ždrjebad, izložena većem riziku od nefrotoksičnosti inducirane gentamicinom u usporedbi s odraslim životinjama. Razlike između bubrega neonatalne ždrjebadi i odraslih životinja uključuju sporije čišćenje gentamicina u ždrjebadi. Stoga, nije utvrđeno ograničenje sigurne primjene u neonatalne ždrjebadi. Stoga se ne preporučuje primjena ovog VMP-a u ždrjebadi.

Kada je to moguće, primjenu VMP-a treba temeljiti na testu podložnosti bakterija izoliranih iz životinja. Gentamicin je gram-negativan baktericidni antimikrobik uskog spektra, bez djelovanja na anaerobne bakterije i mikroplazme. Gentamicin ne penetrira intrastanično ili apscese. Gentamicin se deaktivira u prisutnosti upalnog debrija, okruženja s niskom koncentracijom kisika i male pH vrijednosti.

Režim doziranja se ne smije premašiti. Uporaba VMP-a koja odstupa od uputa navedenih u SPC-u povećava rizik od nefrotoksičnosti, te može povećati prevalenciju bakterija rezistentnih na gentamicin. Savjetuje se poseban oprez pri primjeni gentamicina u starijih konja, ili konja s groznicom, endotoksemijom, sepsom i dehidratacijom.

4.7. Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Nije utvrđena sigurnost u gravidnih kobila. No, ispitivanjima provedenima u laboratorijskih životinja utvrđena je fetalna nefrotoksičnost. Uporaba se mora temeljiti na ocjeni omjera koristi i rizika od strane odgovornog veterinara.

4.9. Količine koje se primjenjuju i put primjene

Konji:

Intravenozna primjena.

Jedna doza od 6,6 mg/kg tjelesne težine primjenjuje se intravenozno jednom dnevno tijekom 3–5 uzastopna dana.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, tjelesna se težina treba utvrditi što je točnije moguće da bi se izbjeglo poddoziranje ili predoziranje. Režim doziranja se ne smije premašiti.

Primjena gentamicina u ždrjebadi i neonatalnih životinja nije preporučena.

4.11. Karencija(e)

Nije odobrena primjena na konjima koji se koriste u proizvodnji mesa ili mlijeka za ljudsku upotrebu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: Antibakterik za sistemsku primjenu, gentamicin.

ATCvet kod: QJ01GB03

5.1 Farmakodinamička svojstva

Gentamicin sulfat odlikuje se svojstvima koja ubijaju bakterije ovisno o koncentraciji. StoPa ubijanja bakterija povećava se povećavanjem koncentracije gentamicina iznad minimalne koncentracije (MIC) za dani gram-negativan patogen, s omjerom optimalne maksimalne koncentracije seruma (C_{max}) u odnosu na MIC od 8-10.

Gentamicin sulfat je baktericidan u djelovanju ireverzibilno se vežući na 30S ribosomalne podjedinice, te djeluje kroz dva različita mehanizma. U jednom mehanizmu, gentamicin može interefirati s pravilnom polimerizacijom amino kiseline i elongacije. Ovaj se mehanizam odvija u visokim koncentracijama. Drugi mehanizam predominira u malim koncentracijama u kojima tRNA pogrešno iščitava kodone amnino kiseline, te nastupa pogrešno čitanje dokaza. Ovo rezultira nepravilnim sekvenciranjem aminokiseline i *nonsense* proteina.

Tvar je izrazito polarna, hidrofilna, a čini se da je transport aktivan proces koji je usko povezan s transportom elektrona, oksidativnom fosforilacijom i respiratornim kvinoima u staničnoj membrani. Gentamicin je primarno distribuiran unutar ekstrastaničnih tekućina. Gentamicin se ne distribuira u cerebrospinalnu tekućinu.

Najbolje je promatrati gentamicin kao gram-negativan baktericidni antimikrobidal uskog spektra (primjerice *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). Gentamicin ne djeluje na anaerobne bakterije i mikoplazme. Gentamicin ne penetrira intrastanično ili u apcise. Gentamicin se deaktivira u prisutnosti upalnog debrija, okruženja male koncentracije kisika i niskog pH. Bubrezi eliminiraju nepromijenjen gentamicin putem glomerularne filtracije, uključujući 85–95% doze.

Postoji nekoliko mehanizama kojima su različiti sojevi bakterija razvili rezistenciju na aminoglikozide poput gentamicina. Enzimatična modifikacija je najčešći tip aminoglikozidne rezistencije. Identificirano je više od 50 različitih enzima. Enzimatična modifikacija rezultira rezistencijom velike razine. Kodiranje gena za enzime koji modificiraju aminoglikozide najčešće je prisutno u plazmidima i transpozonomima.

Postoje tri tipa enzima koji modificiraju aminoglikozide:

1. N-acetiltransferaze (AAC) – katalizira acetilaciju ovisnu o acil CoA amino grupe
2. O-adeniltransferaze (ANT) – katalizira adenilaciju ovisnu o ATP-u hidroksil grupe
3. O-fosfotransferaze (APH) – katalizira fosforilaciju ovisnu o ATP-u hidroksil grupe

Druga dva mehanizma rezistencije uključuju ribosomalne mutacije u mjestu vezivanja aminoglikozida, 30S podjedinice i bakterija koje smanjuju permeabilnost aminoglikozida.

Etiketa:

Za već odobrenu ciljnu vrstu konja treba koristiti niže navedeni tekst:

5. CILJNE VRSTE

Konji (konji koji se ne koriste za prehranu ljudi).

8. KARENCIJA

Nije odobrena primjena na konjima koji se koriste u proizvodnji mesa ili mlijeka za ljudsku upotrebu.

Uputa o VMP-u:

Za već odobrenu ciljnu vrstu konja treba koristiti niže navedeni tekst:

4. INDIKACIJE

Za liječenje infekcija donjeg respiratornog trakta u konja uzrokovanih aerobnim gram-negativnim bakterijama suspektibilnim na gentamicin.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne koristite u poznatim slučajevima disfunkcije bubrega.

Ne koristite u slučajevima poznate preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.

Ne premašujte predloženi režim doziranja.

7. CILJNE VRSTE

Konji (konji koji se ne koriste za prehranu ljudi).

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Konji:

Intravenozna primjena.

Jedna doza od 6,6 mg/kg tjelesne težine primjenjuje se intravenozno jednom dnevno tijekom 3–5 uzastopna dana.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, tjelesna se težina treba utvrditi što je točnije moguće da bi se izbjeglo poddoziranje ili predoziranje. Režim doziranja se ne smije premašiti.

Primjena gentamicina u ždrjebadi i neonatalnih životinja nije preporučena.

10. KARENCIJA

Nije odobrena primjena na konjima koji se koriste u proizvodnji mesa ili mlijeka za ljudsku upotrebu.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Konji:

Poznato je da gentamicin inducira nefrotoksičnost čak i u terapijskim dozama. Postoje čak i izolirane prijave ototoksičnosti povezane s gentamicinom. U odobrenim doziranjima nije utvrđeno ograničenje sigurne primjene. Kao takav, gentamicin ima vrlo usko ograničenje sigurne primjene. VMP se stoga

treba koristiti samo na temelju ocjene omjera koristi i rizika od strane odgovornog veterinarskog kirurga za svakog pojedinog konja, uzimajući u obzir dostupna alternativna liječenja.

Da bi se smanjio rizik od nefrotoksičnosti, potrebno je osigurati primjerenu hidrataciju životinja koje se podvrgavaju liječenju, te ako je potrebno treba započeti i terapiju tekućinom.

Izričito se preporuča pažljivo praćenje konja koji se liječe gentamicin. Ovakvo praćenje uključuje ocjenu relevantnih parametara funkcije bubrega u krvi (primjerice kreatinin i urea) i urinoanalizu (primjerice omjer gama glutamil transferaze/kreatinina). Također se preporuča terapijsko praćenje koncentracije gentamicina u krvi zbog poznatih individualnih varijacija u vršnim i najnižim koncentracijama gentamicina u plazmi. U slučaju kada je dostupno praćenje krvi, ciljne koncentracije gentamicina u plazmi trebaju iznositi otprilike 16–20 µg/ml.

Posebnu pozornost treba primijeniti u slučaju primjene gentamicina s drugim potencijalnim lijekovima koji su nefrotoksični (koji sadrže primjerice NSAID-ove, furosemid kao i druge aminoglikozide).

Još uvijek nije utvrđena sigurna primjena gentamicina u ždrjebadi, te postoji nedostatak znanja dodatnog djelovanja gentamicina na bubrege ždrjebadi, posebice tek neonatalne ždrjebadi. d, posebice neonatalna ždrjebad, izložena većem riziku od nefrotoksičnosti inducirane gentamicinom u usporedbi s odraslim životinjama. Razlike između bubrega neonatalne ždrjebadi i odraslih životinja uključuju sporije čišćenje gentamicina u ždrjebadi. Stoga, nije utvrđeno ograničenje sigurne primjene u neonatalne ždrjebadi. Stoga se ne preporučuje primjena ovog VMP-a u ždrjebadi.

Kada je to moguće, primjenu VMP-a treba temeljiti na testu podložnosti bakterija izoliranih iz životinja.

Gentamicin je gram-negativan baktericidni antimikrobik uskog spektra, bez djelovanja na anaerobne bakterije i mikroplazme. Gentamicin ne penetrira intrastanično ili apscese. Gentamicin se deaktivira u prisutnosti upalnog debrija, okruženja s niskom koncentracijom kisika i male pH vrijednosti.

Režim doziranja se ne smije premašiti. Uporaba VMP-a koja odstupa od uputa navedenih u SPC-u povećava rizik od nefrotoksičnosti, te može povećati prevalenciju bakterija rezistentnih na gentamicin.

Savjetuje se poseban oprez pri primjeni gentamicina u starijih konja, ili konja s groznicom, endotoksemijom, sepsom i dehidratacijom.

Gravidnost:

Nije utvrđena sigurnost u gravidnih kobila. No, ispitivanjima provedenima u laboratorijskih životinja utvrđena je fetalna nefrotoksičnost. Uporaba se mora temeljiti na ocjeni omjera koristi i rizika od strane odgovornog veterinara.