

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmények neveinek,
gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, az állatfajoknak és
az egyes tagállamokban a kérelmezők/forgalomba hozatali
engedély jogosultjainak felsorolása**

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék neve	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfajok
Ausztria	Vana GmbH Wolfgang Schmäzl Gasse 61020 WienAusztria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oldatos injekció	Ló, csikó, szarvasmarha, borjú, sertés, kutya, macska
Belgium	EMDOKA bvbaJohn Lijsenstraat 16B-2321 HoogstratenBelgium	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Oldatos injekció	Ló, szarvasmarha, sertés, kutya és macska
Belgium	Franklin Pharmaceuticals Ltd.Athboy RoadTrimCo. MeathÍrország	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oldatos injekció	Ló (nem élelmiszertermelő lovak)
Horvátország	Krka - Farma d.o.o.Radnička cesta 4810000 ZagrebHorvátország	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, ló (nem élelmiszertermelő), sertés, kutya és macska
Horvátország	PROPHARMA VET d.o.o.Vijenac A. Cesarca 1631000 OsijekHorvátország	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, ló, kutya, macska
Cseh Köztársaság	FATRO S.p.A.Via Emilia 285Ozzano Emilia (Bologna)Olaszország	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Oldatos injekció	Egy hónapos borjú, csikó és malac
Dánia	Franklin Pharmaceuticals Ltd.Athboy RoadTrimCo. MeathÍrország	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Oldatos injekció	Ló

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék neve	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfajok
Észtország	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti ASVanapere tee 14, Pringi74001 ViimsiHarjumaa Észtország	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, ló, sertés
Németország	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 1331303 BurgdorfNémetország	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, nem emberi fogyasztást célzó vágásra szántnak nyilvánított ló, macska, kutya
Németország	Bela-Pharm GmbH & Co. KGLöhner Str. 1949377 VechtaNémetország	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, nem emberi fogyasztást célzó vágásra szántnak nyilvánított ló, macska, kutya
Németország	aniMedica GmbH Im Südfeld 948308 Senden- BörsenellNémetország	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, nem emberi fogyasztást célzó vágásra szántnak nyilvánított ló, macska, kutya
Németország	aniMedica GmbH Im Südfeld 948308 Senden- BörsenellNémetország	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, nem emberi fogyasztást célzó vágásra szántnak nyilvánított ló, macska, kutya

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék neve	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfajok
Németország	aniMedica GmbHIm Südfeld 948308 Senden-BösensellNémetország	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, nem emberi fogyasztást célzó vágásra szántnak nyilvánított ló, macska, kutya
Németország	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Löhner Str. 1949377 VechtaNémetország	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, nem emberi fogyasztást célzó vágásra szántnak nyilvánított ló, macska, kutya
Izland	Franklin Pharmaceuticals Ltd.Athboy RoadTrimCo. MeathÍrország	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Oldatos injekció	Ló
Írország	Franklin Pharmaceuticals Ltd.Athboy RoadTrimCo. MeathÍrország	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oldatos injekció	Nem emberi fogyasztást célzó vágásra szántnak nyilvánított ló
Lettország	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 1331303 Burgdorf,Németország	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oldatos injekció	Macska, szarvasmarha, kutya, ló
Lettország	Huvepharma AD33 James Boucher Blvd.Sofia 1407Bulgária	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés, macska, szarvasmarha, kutya, ló

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék neve	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfajok
Lettország	KELA N.V.St. Lenaartseweg 482320 HoogstratenBelgium	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés, szarvasmarha, kutya, ló
Lettország	Bela-pharm GmbH & Co.KGLohner Str. 1949377 VechtaNémetország	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Oldatos injekció	Sertés, macska, szarvasmarha, kutya, ló
Litvánia	CP - Pharma Handelsges. mbHOSTlalandring 1331303 BurgdorfNémetország	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oldatos injekció	Macska, kutya, szarvasmarha, sertés, ló
Litvánia	Bela-pharm GmbH & Co.KGLohner Str. 1949377 VechtaNémetország	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Oldatos injekció	Ló, csikó, szarvasmarha, borjú, sertés, malac, utónevelt malac, kutya és macska
Litvánia	Dopharma Research B.V.Zalmweg 24m 4941 VX RaamsdonksveerHollandia	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, borjú, sertés, malac, ló, macska és kutya
Litvánia	LABORATORIOS SYVA, S.A.Av. Párroco Pablo Díez, 49-5724010, LeónSpanyolország	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkliams, galvijams, kiauléms, šunims ir katéms	Gentamicin	40 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, ló, sertés, kutya és macska
Málta	Laboratorios Calier S.A Barcelones26 Place del RamassLes Franqueses del vallesBarcelonaSpanyolország	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Oldatos injekció	Kutya, macska, sertés, malac, szarvasmarha, borjú, ló

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék neve	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfajok
Portugália	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugália	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, ló, kutya és macska
Szlovákia	Fatro S.p.A.Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Olaszország	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Oldatos injekció	Egy hónapos borjú, csikó, malac
Spanyolország	SUPER´S DIANA, S.L. Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 1708150 Parets del Vallès Barcelona Spanyolország	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oldatos injekció	Nem élelmiszertermelő ló, valamint szarvasmarha, kutya és macska
Spanyolország	SUPER´S DIANA, S.L. Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 1708150 Parets del Vallès Barcelona Spanyolország	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Oldatos injekció	Nem élelmiszertermelő ló, valamint szarvasmarha, kutya és macska
Spanyolország	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 308960 Sant Just Desvern Barcelona Spanyolország	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Oldatos injekció	Nem élelmiszertermelő ló, valamint szarvasmarha, kutya és macska
Spanyolország	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írország	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Oldatos injekció	Ló (nem élelmiszertermelő lovak)
Spanyolország	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Les Franqueses del Valles Barcelona Spanyolország	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oldatos injekció	Nem élelmiszertermelő ló, valamint szarvasmarha, kutya és macska

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék neve	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfajok
Spanyolország	POLICHEM S.L.U.C/ Prudenci Bertrana, 5Polígono Industrial Agro-ReusReus43206 TarragonaSpanyolország	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oldatos injekció	Nem élelmiszertermelő ló, valamint szarvasmarha, kutya és macska
Spanyolország	B.BRAUN VETCARE, S.A.Crta. Tarrasa, 121RubíBarcelonaSpanyolország	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Oldatos injekció	Nem emberi fogyasztásra szánt ló, valamint kutya, macska
Spanyolország	Industrial Veterinaria, S.A.Esmeralda, 1908950 Esplugues de LlobregatBarcelonaSpanyolország	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Oldatos injekció	Ló, szarvasmarha, kutya és macska
Spanyolország	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.Polígono Industrial de Vallecas.C/ Luis I s/n.28031 MadridSpanyolország	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oldatos injekció	Nem élelmiszertermelő ló, valamint szarvasmarha, kutya és macska
Spanyolország	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A.C/ Venus, 26Can Parellada Industrial Terrassa08228 BarcelonaSpanyolország	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Oldatos injekció	Nem élelmiszertermelő ló, valamint szarvasmarha, kutya és macska
Spanyolország	MEVET, S.A.UPolígono Industrial El Segre,Parcela 409-41025191 LérídaSpanyolország	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oldatos injekció	Nem élelmiszertermelő ló, valamint szarvasmarha, kutya és macska
Spanyolország	LABORATORIOS SYVA, S.A.U.Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57.24010 León.Spanyolország	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oldatos injekció	Nem élelmiszertermelő ló, valamint szarvasmarha, sertés, kutya és macska

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék neve	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfajok
Spanyolország	LABORATORIOS MAYMO, S.A.Via Augusta, 30208017 BarcelonaSpanyolország	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oldatos injekció	Nem élelmiszertermelő ló, valamint szarvasmarha és sertés
Spanyolország	CENAVISACamí Pedra Estela s/n43205 ReusTarragona)Spanyolország	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha (legfeljebb 250 kg-os borjak), sertés (szopós malacok), nem emberi fogyasztásra szánt ló, valamint kutya és macska
Spanyolország	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.Luis I, 56Poligono Industrial Vallecas28031 MadridSpanyolország	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Oldatos injekció	Nem élelmiszertermelő ló, valamint szarvasmarha, kutya és macska
Svédország	Franklin Pharmaceuticals Ltd.Athboy RoadTrimCo. MeathÍrország	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Oldatos injekció	Ló
Egyesült Királyság	Franklin Pharmaceuticals Ltd.Athboy RoadTrimCo. MeathÍrország	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Oldatos injekció	Ló (nem élelmiszertermelő)

II. melléklet

Tudományos következtetések és a termékjellemzők összefoglalásait, a címkeszövegeket és a használati utasításokat érintő módosítások indoklása

A lovaknál alkalmazandó oldatos injekcióként forgalmazott, gentamicin tartalmú állatgyógyászati készítmények tudományos értékelésének általános összefoglalása (lásd: I. melléklet)

1. Bevezetés

A gentamicin különböző bakteriális fertőzések kezelésére javallott, aminoglikozid típusú antibiotikum. Általában szulfátsó formájában alkalmazzák. Az állatgyógyászatban a gentamicint főként oldatos injekció formájában alkalmazzák sertéseknél, szarvasmarhánál és lovaknál, illetve belsőleges oldat formájában baromfiféléknél. A humán gyógyászatban is alkalmazzák, rendszerint intramuszkuláris alkalmazásra szolgáló oldatos injekció formájában. Jelenleg megtalálható az Egészségügyi Világszervezet (WHO) emberi felhasználásra szánt alapvető gyógyszereinek listáján.

A hatóanyagként gentamicint tartalmazó Genta Equine 10% oldatos injekció lovaknak készítményre vonatkozóan kölcsönös elismerési eljárásban kérelmet nyújtottak be Dániának mint érintett tagállamnak a 2001/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése szerinti jogalapon, azaz generikus kérelemként. A referenciakészítmény a Gentaject 10% oldatos injekció lovaknak, amely Írországból 1988 óta engedélyezett (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Mivel a referenciakészítmény csak Írországból engedélyezett, a kölcsönös elismerési eljárás során az európai referenciakészítmény koncepcióját alkalmazták. A kölcsönös elismerési eljárás során Dánia megállapította, hogy az originális készítmény és a generikus készítmények javallatai és adagolási rendje különböznek egymástól.

A viszonylag alacsony engedélyezett dózis és a Gentaject 10% oldatos injekció javallataiban szereplő célkórokozók Dánia számára aggodalomra adtak okot azzal kapcsolatban, hogy a készítményre vonatkozóan javasolt indikációkat és adagolási rendet alátámasztják-e megfelelő adatok, a legújabb tudományos publikációkból származó bizonyítékok. Megkérdőjelezték a készítmény hatékonyságát ezekben az indikációkban, és kétségbe vonták, hogy az alacsony engedélyezett dózisok ugyanakkor növelhetik a gentamicinnel szembeni rezisztencia arányát a lovaknál előforduló baktériumok körében. Ezenkívül a magasabb engedélyezett dózisok (pl. Genta Equine 10% oldatos injekció) a gentamicin ismert nefrotoxicitása miatt kockázatot jelenthetnek a célállatok biztonsága tekintetében. Ezért a készítmények alkalmazása súlyos kockázatot jelenthet az állatok egészségére a hatékonyság hiánya miatt, valamint a célállatok biztonságára. Ezenkívül az antimikrobiális rezisztencia kialakulása a gentamicinnel szemben komolyan veszélyeztetné mind az emberek, mind az állatok egészségét.

Nyilvánvaló volt, hogy a javallatok nem lesznek egyediek erre a két készítményre vonatkozóan, és hogy más, az EU-ban engedélyezett, lovaknál alkalmazott, gentamicint tartalmazó, injekciós állatgyógyászati készítményeket eltérő dózisokban hagytak jóvá, és az aggályok és megfontolások ugyanúgy vonatkoznak ezekre is.

Ezért 2014. február 14-én Dánia a 2001/82/EK irányelv 35. cikke szerinti beterjesztést nyújtott be az Európai Gyógyszerügynökségnek (a továbbiakban: Ügynökség) minden, a lovaknál oldatos injekció formájában alkalmazott, gentamicin tartalmú állatgyógyászati készítményre vonatkozóan. Felkérték az állatgyógyászati készítmények bizottságát (CVMP), hogy harmonizálja az érintett készítmények javallatát (javallatait) és adagolási rendjeit a rendelkezésre álló adatok – különösen a célállatok biztonságával kapcsolatos adatok – figyelembe vételével.

A 2001/82/EK irányelv 35. cikke alapján benyújtott beterjesztési eljárások a bizottság elé terjesztett, világosan megfogalmazott kérdést igényelnek. A CVMP úgy véli, hogy az irányelv 36. cikke alapján köteles megtárgyalni a szóban forgó ügyet, és megfelelő határidőn belül indoklással ellátott véleményt kibocsátani. A beterjesztési eljárások hatálya az állatgyógyászati készítmények minőségére,

biztonságosságára és hatékonyságára korlátozódik. Így csak a CVMP-nek a betérjesztésben feltett tudományos kérdéseket vettük figyelembe, és alább csak azokat közöljük.

A CVMP megállapítja, hogy a lovaknál a gentamicinre vonatkozóan nincs maximális maradékanyag határérték. A jelen betérjesztés által érintett készítmények forgalomba hozatali engedélyeit a nemzeti illetékes hatóságok a 2001/82/EK irányelv 6. cikkének (3) bekezdése alapján feltehetően megadták. Az uniós jogszabályok értelmezése és az irányelv 6. cikkének (3) bekezdésében foglalt jogi rendelkezéseknek való megfelelés figyelembe vétele nem tartozik a bizottság hatáskörébe, és ezért ezekkel a kérdésekkel a betérjesztési eljárás értékelése nem foglalkozik.

2. A rendelkezésre álló adatok megvitatása

Jelenleg a lovaknál alkalmazott, gentamicint tartalmazó, injekciós állatgyógyászati készítmények az EU-ban különféle indikációk kezelésére vannak engedélyezve, ideértve a széles körű indikációkat, például a különböző célkórokozók okozta légúti, gyomorbélrendszeri fertőzéseket és a húgy-és ivarszervi traktus fertőzéseit. Ez elsősorban a Gram-negatív baktériumok elleni gyors baktericid hatásának köszönhető, amelyeket illetően csak korlátozott kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre, valamint kémiai stabilitásának és szinergista hatásának a béta-laktám antibiotikumokkal. Az engedélyezett adagolási rendek jelentős eltéréseket mutatnak, 2–10 mg/ttkg közötti adagokkal 8–24 óránként, 3–5 napon át.

A gentamicin tartalmú, lovak számára készült injekciós készítmények többségét először az 1980-as és 1990-es években engedélyezték, és (a jelenlegi követelményekhez viszonyítva) csak nagyon korlátozottan állnak rendelkezésre adatok az indikációk vagy adagolási rendek alátámasztására lovaknál.

Indikációk

Mivel csak nagyon korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a jelenlegi indikációk alátámasztására lovaknál, a CVMP felülvizsgálatában főként a jelenlegi szakirodalom értékelésére és a minimális gátló koncentráció adataira összpontosított.

A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a jelenlegi széles körű indikációk többségét nem támasztják alá adatok. Az adatok hiánya és a tudományos bizonyítékok korlátozottsága csak szűk körű indikációt támaszt alá, azaz a következőt: „A gentamicinre érzékeny aerob Gram-negatív baktériumok által okozott alsó légúti fertőzések kezelésére lovaknál.” Ez az indikáció összhangban van a gentamicin eloszlási mintázatával, amely elsősorban az extracelluláris folyadékban található.

A bizottság arra a véleményre jutott, hogy a gentamicint tartalmazó injekciós készítmények lovakra vonatkozó bármely más indikációjához a kérelmezőknek/a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak az aktuális követelmények szerinti megfelelő adatokat kell benyújtaniuk.

Adagolási rend

A betérjesztés hatálya alá eső készítmény jóváhagyott adagolási rendjének alátámasztására csak egy védett vizsgálatot biztosítottak. A CVMP ezt a vizsgálatot értékelése szempontjából korlátozott értékűnek találta. Minden más adagolási rend szakértői jelentéseken, tudományos publikációkon és farmakokinetikai/farmakodinámiás jellemzőkön alapulónak tűnt. Ezenkívül a gentamicin a leginkább nefrotoxikus, nagyon szűk biztonsági tűrőhatárú aminoglikozidként ismert, ami különösen aggályos a fiatal állatoknál, azaz a csikóknál. Azonban nem végeztek a célállatok biztonságával kapcsolatos, a 43. számú, a célállatok biztonságára vonatkozó VICH iránymutatás¹ szerinti megalapozott tudományos

¹ VICH GL 43: Guideline on target animal safety for veterinary pharmaceutical products

vizsgálati elrendezést alkalmazó vizsgálatokat a felnőtt lovaknál és csikóknál engedélyezett adagolási rendekre és alkalmazási módokra, különösen pedig a gentamicin által kiváltott nefrotoxicitásra vonatkozóan. A gentamicin biztonságos adagolási rendjének több szempontjáról a lovaknál konzultációt folytattak a CVMP antimikrobiális munkacsoportjával (AWP) és hatékonysági munkacsoportjával (EWP).

A rendelkezésre álló összes bizonyíték alapján a CVMP arra a véleményre jutott, hogy az intravénásan beadott, 6,6 mg/ttkg-os napi egyszeri adag a koncentrációfüggő antibiotikum kívánt farmakokinetikai/farmakodinámiás jellemzőit – azaz az optimális legmagasabb szérumkoncentrációnak (C_{max}) a MIC-hez viszonyított 8–10-es arányát – figyelembe véve, valamint ≤ 2 µg/ml-es bakteriális MIC értéket feltételezve hatékony dózist biztosít. A CVMP arra a véleményre jutott, hogy ezt a dózist klinikai tapasztalatok támasztják alá, figyelembe véve, hogy a napi egyszeri alkalmazás csökkenti a nefrotoxicitás kockázatát felnőtt lovaknál (a gyakoribb napi alkalmazással összehasonlítva), valamint az adaptív rezisztencia elméleti koncepciójának kockázatát is.

A bizottság ezért arra a következtetésre jutott, hogy a naponta egyszer, 3–5 egymást követő napon át, 6,6 mg/ttkg-os napi egyszeri adagban, intravénásan beadott gentamicin hatékony dózist biztosít a felnőtt lovak számára, ha a termékjellemzők összefoglalásának megfelelően alkalmazzák.

A csikókat azonban, különösen az újszülött állatokat, a felnőtt lovaktól szignifikánsan különbözőnek ismerték el mind a hatékony adagolási rendet, mind a célállatok biztonságát tekintve. A gentamicin farmakokinetikája jelentősen megváltozik a csikó életének első két hetében – a gentamicin plazmakoncentrációját nehezebb elérni újszülött csikóknál, és a felnőtt állatokhoz viszonyítva a gentamicin tovább megmarad a szervezetben, különösen a vesében, ami a gentamicin által kiváltott nefrotoxicitás nagyobb valószínűségét eredményezi. A lovak számára készült injekciós gentamicin tartalmú készítményekre vonatkozóan a célállatok biztonsága nem tekinthető bizonyítottnak a csikókban történő alkalmazáshoz. Ezért csikóknál nem ajánlott a készítmények alkalmazása.

3. Előny-kockázat elemzés

Jelenleg a lovaknál alkalmazott, gentamicint tartalmazó, injekciós állatgyógyászati készítmények az EU-ban különféle indikációk kezelésére vannak engedélyezve, ideértve a széles körű indikációkat, például a különböző célkórokozók okozta légúti, gyomorbélrendszeri fertőzéseket és a húgy-és ivarszervi traktus fertőzéseit. Az engedélyezett adagolási rendek jelentős eltéréseket mutatnak, 2–10 mg/ttkg közötti adagokkal 8–24 óránként, 3–5 napon át.

A különböző indikációk és adagolási rendek alátámasztására csak nagyon korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, és a CVMP-t felkérték a rendelkezésre álló adatok felülvizsgálatára, valamint tudományosan indokolt javallatok, valamint biztonságos és hatékony adagolási rend ajánlására lovaknál.

Az előnyök értékelése

A gentamicint elsőként választandó vagy második vonalbeli kezelésként alkalmazzák különféle klinikai állapotokban lovaknál. Ez elsősorban a Gram-negatív baktériumok elleni gyors baktericid hatásának, valamint kémiai stabilitásának és szinergista hatásának köszönhető a béta-laktám antibiotikumokkal.

Ezenkívül csak korlátozott lehetőségek állnak rendelkezésre a Gram-negatív fertőzések kezelésére a lovaknál, és a klinikai tapasztalat azt mutatta, hogy a gentamicin naponta egyszer, 6,6 mg/ttkg-os dózisban, 3–5 napig (intravénásan) adva hatékony felnőtt lovaknál.

A jelenleg jóváhagyott indikációk alátámasztására nem áll rendelkezésre elegendő adat. A CVMP arra a véleményre jutott, hogy az adatok hiánya és a tudományos bizonyítékok korlátozottsága csak szűk körű indikációt támaszt alá, azaz a következőt: „A gentamicinre érzékeny aerob Gram-negatív baktériumok által okozott alsó légúti fertőzések kezelésére lovaknál.”

A kockázatok értékelése

A nefrotoxicitás a gentamicinből származó fő kockázat a célállat számára, amely a terápiás adagokat meg nem haladó dózisok esetén előfordulhat. A jelenleg jóváhagyott adagolási rendek biztonsági tűréshatárára vonatkozó vizsgálatokat sem a forgalomba hozatali engedély jogosultjai nem nyújtottak be, sem a szakirodalomban nem azonosíthatók ilyenek. A CVMP a felnőtt lovak számára napi egyszeri 6,6 mg/ttkg adagolási rendet javasolt 3–5 napon át, ehhez komoly figyelmeztetések társultak a készítmény szakirodalmában a célállatok biztonságára vonatkozó adatok hiányát illetően. A nefrotoxicitás különösen a csikóknál ad okot aggodalomra. Ezért a CVMP arra a véleményre jutott, hogy a csikók számára nem kell adagolási rendet meghatározni, és a jelenleg a csikók számára jóváhagyott adagolási rendeket törölni kell a terméktájékoztatóból a célállatok biztonságára, és különösen a nefrotoxicitásra vonatkozó adatok hiánya miatt.

A gentamicin tartalmú készítmények túlzott alkalmazása az adaptív rezisztencia elméleti koncepciójának megnövekedett kockázatahoz vezethet.

Kockázatkezelési vagy -csökkentési intézkedések

A készítmények alkalmazása egy olyan indikációra korlátozódik, amelyben a gentamicin a rendelkezésre álló adatok és információk alapján hatékonynak tekinthető.

A felnőtt lovaknál olyan harmonizált adagolási rendet javasoltak alkalmazásra, amely megfelel egy koncentrációfüggő antibiotikum kívánt farmakokinetikai/farmakodinámiás jellemzőinek, és tükrözi a lovakra vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat.

A figyelmeztető mondatokat és a biztonságos alkalmazásra vonatkozó útmutatást belefoglalták a terméktájékoztatóba, amely tükrözi a célállatok biztonságára vonatkozó adatok hiányát lovaknál és csikóknál.

Az előny-kockázat profil értékelése

A CVMP arra a véleményre jutott, hogy a lovaknál alkalmazott, gentamicint tartalmazó injekciós állatgyógyászati készítmények előny-kockázat profilja pozitív a következő indikációban:

„A gentamicinre érzékeny Gram-negatív baktériumok által okozott alsó légúti fertőzések kezelésére lovaknál.”

A CVMP továbbá úgy vélte, hogy a lovaknál alkalmazott, gentamicint tartalmazó injekciós állatgyógyászati készítmények előny-kockázat profilja pozitív, amikor az adagolást a felnőtt lovaknál (az adagolásra vonatkozó megfelelő figyelmeztetések és útmutatás mellett) az alábbiak szerint módosítják:

„Naponta egyszer, 3–5 egymást követő napon át, 6,6 mg/ttkg-os egyszeri adagban, intravénásan beadva.

A helyes dózis biztosítása érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni, az alul- vagy túladagolás elkerülése érdekében. Az adagolási rendben meghatározott mennyiségeket nem szabad túllépni.”

A CVMP arra a véleményre jutott, hogy a lovaknál alkalmazott, gentamicint tartalmazó injekciós állatgyógyászati készítmények előny-kockázat profilja csikóknál történő alkalmazás esetén negatív. Ezért csikóknál nem ajánlott a készítmények alkalmazása.

A termékjellemzők összefoglalásait, a címkeszövegeket és a használati utasításokat érintő módosítások indoklása

Mivel:

- a rendelkezésre álló adatok alapján a CVMP arra a véleményre jutott, hogy a III. mellékletben szereplő javallat indokolt;
- a rendelkezésre álló adatok alapján a CVMP arra a véleményre jutott, hogy az adagolási rendet a III. mellékletben leírtak szerint módosítani kell;
- a rendelkezésre álló adatok alapján a CVMP arra a véleményre jutott, hogy a lovakra vonatkozó minden egyéb javallatot és adagolási rendet törölni kell a terméktájékoztatóból;
- a CVMP arra a véleményre jutott, hogy az állatgyógyászati készítmények általános előny-kockázat profilja pozitív (lásd I. melléklet) a terméktájékoztató módosításai mellett;

a CVMP javasolta a lovaknál oldatos injekció formájában alkalmazott, gentamicin tartalmú állatgyógyászati készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek módosítását, a termékjellemzők összefoglalásai, a címkeszövegek és a használati utasítások módosítása céljából a III. melléklet alapján.

III. melléklet

**A termékjellemzők összefoglalása, a címkeszöveg és a
használati utasítás érintett részeinek módosításai**

A termékjellemzők összefoglalása

A már jóváhagyott ló célállat fajokkal kapcsolatosan az alábbi szövegezést kell alkalmazni:

4.1. Célállat fajok

Ló (nem élelmiszertermelő lovak).

4.2. Terápiás javallatok célállat fajonként

A gentamicinre érzékeny aerob Gram-negatív baktériumok által okozott alsó légúti fertőzések kezelésére lovaknál.

4.3. Ellenjavallatok

Nem alkalmazható ismert veseműködési zavar esetén.

Nem alkalmazható a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység esetén.

Ne lépje túl a javasolt adagolási rendben meghatározott mennyiségeket.

4.5. Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

Ló:

Közismert, hogy a gentamicin még terápiás dózisokban is nefrotoxicitást vált ki. Az ototoxicitás izolált eseteit is jelentették gentamicin alkalmazása mellett. A jóváhagyott adagolási rend mellett nem állapítottak meg biztonsági túrérsatárt. Emiatt a gentamicin biztonsági túrérsatára szűk. A készítmény ezért kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny-kockázat elemzés alapján alkalmazható az egyes lovak esetében, figyelembe véve a rendelkezésre álló alternatív kezeléseket.

A nefrotoxikus hatás kockázatának csökkentése érdekében biztosítani kell a kezelt állatok megfelelő hidrálását, és szükség esetén folyadékterápiát kell kezdeni.

Fokozottan ajánlott a gentamicin-kezelés alatt álló lovak szoros megfigyelése. Ez a megfigyelés kiterjed a vér lényeges veseparamétereinek (pl. kreatinin és húgysav) értékelésére, valamint a vizeletvizsgálatra (pl. gamma-glutamil-transzferáz/kreatinin arány) is. Ajánlott a gentamicin koncentrációjának terápiás monitorozása is a vérben a gentamicinnek az állatoknál mért csúcs- és mélyponti plazmakoncentrációi közötti ismert egyéni eltérések miatt. Amennyiben lehetőség van a vér monitorozására, a gentamicin célzott plazma-csúcskoncentrációjának körülbelül 16–20 µg/ml-nek kell lennie.

Különösen óatosan kell eljárni a gentamicin más, potenciálisan nefrotoxikus készítményekkel (pl. NSAID-okkal, furoszemiddel és más aminoglikozidokkal) történő együttes alkalmazásakor.

A gentamicin biztonságosságát csikóknál nem állapították meg, és hiányoznak az ismeretek a gentamicinnek a csikók veséjére gyakorolt extra hatásairól, különösen az újszülött állatoknál. A jelenlegi ismeretek szerint a csikóknál, különösen az újszülött állatoknál nagyobb a gentamicin által kiváltott nefrotoxicitás kockázata, mint a felnőtt állatoknál. Az újszülött csikók és a felnőtt lovak veséi közötti különbségek közé tartozik a gentamicin lassabb kiürülése a csikóknál. Emiatt az újszülött csikóknál nem állapítottak meg biztonsági túrérsatárt. Ezért a készítmény alkalmazása csikóknál nem ajánlott.

Amikor csak lehetséges, a készítmény alkalmazásának az állatból izolált baktérium érzékenységi vizsgálatán kell alapulnia. A gentamicin szűk hatásspektrummal rendelkező, a Gram-negatív baktériumokkal szemben baktericid hatású antimikrobiális szer, amely nincs hatással az anaerob baktériumokra és a mikoplazmákra. A gentamicin nem hatol be a sejtek belsejébe, valamint a tályogokba. A gentamicin gyulladásos törmelék jelenlétében, alacsony oxigéntartalmú környezetben és alacsony pH esetén deaktivált.

Az adagolási rendben meghatározott mennyiségeket nem szabad túllépni. A készítménynek a jellemzői összefoglalásában megadott utasításoktól eltérő alkalmazása növeli a nefrotoxicitás kockázatát, és növelheti a gentamicinre rezisztens baktériumok előfordulási gyakoriságát. Fokozott elővigyázatosságra van szükség a gentamicin idős, illetve lázas, endotoxémiás, szepszisben szenvedő és dehidrált lovaknál történő alkalmazásakor.

4.7. Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

A biztonságosság vemhes lovaknál nem ismert. Laboratóriumi állatokon végzett vizsgálatok során azonban bizonyították a magzatra gyakorolt nefrotoxikus hatást. Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny-kockázat elemzés alapján alkalmazható.

4.9. Adagolás és alkalmazási mód

Ló:

Intravénás alkalmazás.

Naponta egyszer, 3–5 egymást követő napon át, 6,6 mg/ttkg-os egyszeri adagban, intravénásan beadva.

A helyes dózis biztosítása érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni, az alul- vagy túladagolás elkerülése érdekében. Az adagolási rendben meghatározott mennyiségeket nem szabad túllépni.

A gentamicin alkalmazása csikóknál és újszülött állatoknál nem ajánlott.

4.11. Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt húst vagy tejet termelő lovaknál nem engedélyezett.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: antibakteriális hatású szerek szisztémás alkalmazásra, gentamicin.

Állatgyógyászati ATC kód: QJ01GB03

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A gentamicin-szulfát koncentrációfüggő baktericid hatással rendelkezik. Ez a hatás azzal együtt növekszik, ahogy a gentamicin koncentrációja a minimális gátló koncentráció (MIC) fölé emelkedik egy adott Gram-negatív kórokozó esetében, az optimális legmagasabb szérumkoncentrációnak (C_{max}) a MIC-hez viszonyított 8–10-es aránya mellett.

A gentamicin-szulfát baktericid hatását a 30S riboszóma alegységekhez való irreverzibilis kötődés által és két különböző mechanizmuson keresztül fejti ki. Az egyik mechanizmusban a gentamicin befolyásolhatja a helyes aminosav-polimerizációt és a polimer lánc meghosszabbodását. Ez a mechanizmus magas koncentrációk esetén valósul meg. Egy másik mechanizmus kerül túlsúlyba alacsony koncentrációk esetén, amikor az aminosav-kodonokat a t-RNS hibásan olvassa le, és a korrekció sem megfelelő. Ez helytelen aminosav-szekvenáláshoz és értelmetlen fehérjeképződéshez vezet.

Az anyag erősen poláros, hidrofil, a transzport aktív, és az elektrontranszporttal, az oxidatív foszforilációval és a sejtmembránban található légúti kinolonokkal szoros kapcsolatban lévő folyamatnak tűnik. A gentamicin elsősorban az extracelluláris folyadékokban oszlik el. A gentamicin nem oszlik el a cerebrospinális folyadékban.

A gentamicin leginkább szűk hatásspektrummal rendelkező, a Gram-negatív baktériumokkal szemben baktericid hatású antimikrobiális szernek tekinthető (pl. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). A gentamicin nem hat az anaerob baktériumokra és a mikoplazmákra. A gentamicin nem hatol be a sejtek belsejébe, valamint a tályogokba. A gentamicin gyulladáscsökkentő jelenlétében, alacsony oxigéntartalmú környezetben és alacsony pH esetén deaktivált. A gentamicin változás nélkül, a vesén keresztül, glomerulus filtrációval ürül ki (a dózis 85–95%-a).

Számos olyan mechanizmus létezik, amelyek révén a különböző baktériumtörzsek rezisztenssé váltak az aminoglikozidokkal, például a gentamicinnel szemben. Az aminoglikozid rezisztencia leggyakoribb típusa az enzimikus módosulás. Több mint ötven különböző enzimet azonosítottak. Az enzimikus módosulás magas fokú rezisztenciát eredményez. Az aminoglikozid-módosító enzimeket kódoló gének általában a plazmidokban és a transzpozonokban találhatók.

Az aminoglikozid-módosító enzimeknek három típusa van:

1. N-acetiltranszferázok (AAC) – katalizálják az aminocsoportok acetyl-CoA-függő acetileződését
2. O-nukleotidiltranszferázok (ANT) – katalizálják a hidroxil-csoportok ATP-függő adenilezését
3. O-foszfotranszferázok (AFT) – katalizálják a hidroxil-csoportok ATP-függő foszforilálódását

A rezisztencia két másik mechanizmusa közé az aminoglikozidok kötőhelyének, a 30S alegységnek, valamint az aminoglikozidok permeabilitását csökkentő baktériumoknak a riboszomális mutációi tartoznak.

Címkeszöveg:

[A már jóváhagyott ló célállat fajkkal kapcsolatosan az alábbi szövegezést kell alkalmazni:](#)

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Ló (nem élelmiszertermelő lovak).

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt húst vagy tejet termelő lovaknál nem engedélyezett.

Használati utasítás:

[A már jóváhagyott ló célállat fajkkal kapcsolatosan az alábbi szövegezést kell alkalmazni:](#)

4. JAVALLATOK

A gentamicinre érzékeny aerob Gram-negatív baktériumok által okozott alsó légúti fertőzések kezelésére lovaknál.

5. ELLENJAVALLATOK

Nem alkalmazható ismert veseműködési zavar esetén.

Nem alkalmazható a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység esetén.

Ne lépje túl a javasolt adagolási rendben meghatározott mennyiségeket.

7. CÉLÁLLAT FAJOK

Ló (nem élelmiszertermelő lovak).

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Ló:

Intravénás alkalmazás.

Naponta egyszer, 3–5 egymást követő napon át, 6,6 mg/ttkg-os egyszeri adagban, intravénásan beadva.

A helyes dózis biztosítása érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni, az alul- vagy túladagolás elkerülése érdekében. Az adagolási rendben meghatározott mennyiségeket nem szabad túllépni.

A gentamicin alkalmazása csikóknál és újszülött állatoknál nem ajánlott.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt húst vagy tejet termelő lovaknál nem engedélyezett.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉSEK

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

Ló:

Közismert, hogy a gentamicin még terápiás dózisokban is nefrotoxicitást vált ki. Az ototoxicitás izolált eseteit is jelentették gentamicin alkalmazásakor. A jóváhagyott adagolási rend mellett nem állapítottak meg biztonsági tűréshatárt. Emiatt a gentamicin biztonsági tűréshatára szűk. A készítmény ezért kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny-kockázat elemzés alapján alkalmazható az egyes lovak esetében, figyelembe véve a rendelkezésre álló alternatív kezeléseket.

A nefrotoxikus hatás kockázatának csökkentése érdekében biztosítani kell a kezelt állatok megfelelő hidrállását, és szükség esetén folyadékterápiát kell kezdeni.

Fokozottan ajánlott a gentamicin-kezelés alatt álló lovak szoros megfigyelése. Ez a megfigyelés kiterjed a vér lényeges veseparamétereinek (pl. kreatinin és húgysav) értékelésére, valamint a vizeletvizsgálatra (pl. gamma-glutamil-transzferáz/kreatinin arány) is. Ajánlott a gentamicin koncentrációjának terápiás monitorozása is a vérben a gentamicinnek az állatoknál mért csúcs- és mélyponti plazmakoncentrációi közötti ismert egyéni eltérések miatt. Amennyiben lehetőség van a vér monitorozására, a gentamicin célzott plazma-csúcskoncentrációjának körülbelül 16–20 µg/ml-nek kell lennie.

Különösen óvatosan kell eljárni a gentamicin más, potenciálisan nefrotoxikus készítményekkel (pl. NSAID-okkal, furoszemiddel és más aminoglikozidokkal) történő együttes alkalmazásakor.

A gentamicin biztonságosságát csikóknál nem állapították meg, és hiányoznak az ismeretek a gentamicinnek a csikók veséjére gyakorolt extra hatásairól, különösen az újszülött állatoknál. A jelenlegi ismeretek szerint a csikóknál, különösen az újszülött állatoknál nagyobb a gentamicin által kiváltott nefrotoxicitás kockázata, mint a felnőtt állatoknál. Az újszülött csikók és a felnőtt lovak veséi közötti különbségek közé tartozik a gentamicin lassabb kiürülése a csikóknál. Emiatt az újszülött csikóknál nem állapítottak meg biztonsági tűréshatárt. Ezért a készítmény alkalmazása csikóknál nem ajánlott.

Amikor csak lehetséges, a készítmény alkalmazásának az állatból izolált baktérium érzékenységi vizsgálatán kell alapulnia. A gentamicin szűk hatásspektrummal rendelkező, a Gram-negatív baktériumokkal szemben baktericid hatású antimikrobiális szer, amely nincs hatással az anaerob baktériumokra és a mikoplazmákra. A gentamicin nem hatol be a sejtek belsejébe, valamint a tályogokba. A gentamicin gyulladásos törmelék jelenlétében, alacsony oxigéntartalmú környezetben és alacsony pH esetén deaktivált.

Az adagolási rendben meghatározott mennyiségeket nem szabad túllépni. A készítménynek a jellemzői összefoglalásában megadott utasításoktól eltérő alkalmazása növeli a nefrotoxicitás kockázatát, és növelheti a gentamicinre rezisztens baktériumok előfordulási gyakoriságát.

Fokozott elővigyázatosságra van szükség a gentamicin idős, illetve lázas, endotoxémiás, szepszisben szenvedő és dehidrált lovaknál történő alkalmazásakor.

Vemhesség:

A biztonságosság vemhes lovaknál nem ismert. Laboratóriumi állatokon végzett vizsgálatok során azonban bizonyították a magzatra gyakorolt nefrotoxikus hatást. Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny-kockázat elemzés alapján alkalmazható.