

Príloha I

**Zoznam názvov, liekové formy, sily veterinárnych liekov,
druhy zvierat a žiadatelia / držitelia povolenia na uvedenie
na trh v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov lieku	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá
Rakúsko	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Rakúsko	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, žriebätá, hovädzí dobytok, teľatá, ošípané, psy, mačky
Belgicko	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgicko	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, hovädzí dobytok, ošípané, psy a mačky
Belgicko	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írsko	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekčný roztok	Kone (kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín)
Chorvátsko	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Chorvátsko	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kone (ktoré nie sú určené na produkciu potravín), ošípané, psy a mačky
Chorvátsko	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Chorvátsko	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, ošípané, kone, psy, mačky
Česká republika	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Taliansko	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injekčný roztok	Teľatá, žriebätá a prasiatka vo veku jeden mesiac

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov lieku	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá
Dánsko	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írsko	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Injekčný roztok	Kone
Estónsko	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Estónsko	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kone, ošípané
Nemecko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Nemecko	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, ošípané, kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu, mačky, psy
Nemecko	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Nemecko	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, ošípané, kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu, mačky, psy
Nemecko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemecko	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, ošípané, kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu, mačky, psy

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov lieku	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá
Nemecko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemecko	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, ošípané, kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu, mačky, psy
Nemecko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemecko	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, ošípané, kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu, mačky, psy
Nemecko	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Nemecko	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, ošípané, kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu, mačky, psy
Island	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írsko	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Injekčný roztok	Kone
Írsko	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írsko	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, ktoré nie sú určené na porážku na ľudskú spotrebu.

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov lieku	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá
Lotyšsko	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Nemecko	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekčný roztok	Mačky, hovädzí dobytok, psy, kone
Lotyšsko	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulharsko	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekčný roztok	Ošípané, mačky, hovädzí dobytok, psy, kone
Lotyšsko	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgicko	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekčný roztok	Ošípané, hovädzí dobytok, psy, kone
Lotyšsko	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Nemecko	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Injekčný roztok	Ošípané, mačky, hovädzí dobytok, psy, kone
Litva	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlal 31303 Burgdorf Nemecko	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekčný roztok	Mačky, psy, hovädzí dobytok, ošípané, kone
Litva	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Nemecko	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, žriebätá, hovädzí dobytok, teľatá, ošípané, prasiatka, odstavčatá, psy a mačky

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov lieku	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá
Litva	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Holandsko	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, teľatá, ošípané, prasiatka, kone, mačky a psy.
Litva	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Španielsko	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkljams, galvijams, kiaulėms, šunims ir katėms	Gentamicin	40 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kone, ošípané, psy a mačky
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Španielsko	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Injekčný roztok	Psy, mačky, ošípané, prasiatka, hovädzí dobytok, teľatá, kone
Portugalsko	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugalsko	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kone, psy a mačky
Slovensko	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Taliansko	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Injekčný roztok	Žriebätá, teľatá, dojčené zvieratá - prvý mesiac života
Španielsko	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. 08150 Parets del Vallès Barcelona Španielsko	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, hovädzí dobytok, psy a mačky

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov lieku	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá
Španielsko	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. 08150 Parets del Vallès Barcelona Španielsko	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, hovädzí dobytok, psy a mačky
Španielsko	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Španielsko	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, hovädzí dobytok, psy a mačky
Španielsko	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írsko	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Injekčný roztok	Kone (kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín).
Španielsko	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Španielsko	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, hovädzí dobytok, psy a mačky
Španielsko	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Španielsko	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, hovädzí dobytok, psy a mačky
Španielsko	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Rubí Barcelona Španielsko	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, ktoré nie sú určené na ľudskú spotrebu, psy, mačky

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov lieku	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá
Španielsko	Industrial Veterinaria Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Španielsko	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, hovädzí dobytok, psy a mačky
Španielsko	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Španielsko	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, hovädzí dobytok, psy a mačky
Španielsko	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Španielsko	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, hovädzí dobytok, psy a mačky
Španielsko	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Španielsko	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, hovädzí dobytok, psy a mačky
Španielsko	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Španielsko	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, hovädzí dobytok, ošípané, psy a mačky

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov lieku	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá
Španielsko	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Španielsko	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, hovädzí dobytok a ošípané
Španielsko	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Španielsko	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok (teľatá do 250 kg), ošípané (dojčené prasiatka), kone, ktoré nie sú určené na ľudskú spotrebu, psy a mačky
Španielsko	Laboratorios e Industrias Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Španielsko	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Injekčný roztok	Kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, hovädzí dobytok, psy a mačky
Švédsko	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írsko	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Injekčný roztok	Kone
Spojené kráľovstvo	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Írsko	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Injekčný roztok	Kone (ktoré nie sú určené na produkciu potravín)

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrnoch
charakteristických vlastností lieku, označení obalu
a písomných informáciách pre používateľov**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia veterinárnych liekov obsahujúcich gentamicín vo forme injekčných roztokov na podávanie koňom (pozri prílohu I)

1. Úvod

Gentamicín je aminoglykozidové antibiotikum indikované na liečbu rôznych bakteriálnych infekcií. Za normálnych okolností sa používa ako sulfátová soľ. Gentamicín, ktorý sa nachádza vo veterinárnych liekoch, sa používa hlavne ako injekčný roztok pre ošipané, hovädzí dobytok a kone, a ako perorálny roztok pre hydinu. Používa sa tiež v humánnej medicíne, zvyčajne ako injekčný roztok na vnútrošvalové podanie. V súčasnosti je uvedený v zozname základných liekov na humánne použitie Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO).

Dánsku, dotknutému členskému štátu pri postupe vzájomného uznávania (MRP) podľa právneho podkladu v článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES, bola predložená žiadosť pre liek Genta Equine 10 % injekčný roztok pre kone, obsahujúci účinnú látku gentamicín, t. j. žiadosť pre generický liek. Referenčný liek je Gentaject 10 % injekčný roztok pre kone, ktorý je povolený v Írsku od roku 1988 (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Keďže referenčný liek je povolený len v Írsku, v rámci tohto MRP bol použitý koncept európskeho referenčného lieku. Počas tohto MRP Dánsko poznamenalo, že pôvodný liek a generické lieky majú odlišné indikácie a dávkovacie režimy.

Relatívne nízka schválená dávka a cieľové patogény indikované pre liek Gentaject 10 % injekčný roztok vyvolali v Dánsku výhrady v súvislosti s tým, či sú navrhnuté indikácie a dávkovací režim pre tento liek podporené dostatočnými údajmi vzhľadom na dôkazy z nedávnych vedeckých publikácií. Bolo spochybnené, či je liek účinný na tieto indikácie a či nízke schválené dávky môžu zvýšiť mieru rezistencie baktérií, ktoré sa vyskytujú u koní, voči gentamicínu. Okrem toho, vyššie schválené dávky (napr. Genta Equine 10 % injekčný roztok) môžu predstavovať hrozbu pre bezpečnosť cieľových zvierat vzhľadom na známu nefrotoxicitu gentamicínu. Teda použitie týchto liekov môže predstavovať závažné riziko pre zdravie zvierat, pokiaľ ide o účinnosť, ako aj bezpečnosť cieľových zvierat. Okrem toho, rozvoj antimikrobiálnej rezistencie voči gentamicínu by mohol predstavovať závažné riziko pre zdravie ľudí aj zvierat.

Bolo zrejmé, že indikácie nemajú byť vyhradené pre tieto dva lieky a v prípade iných veterinárnych liekov obsahujúcich gentamicín, podávaných injekčne na použitie u koní, povolených v EÚ, boli schválené iné dávky, pričom výhrady a úvahy by sa mali vzťahovať aj na tieto lieky.

Dňa 14. februára 2014 preto Dánsko predložilo Európskej agentúre pre lieky (ďalej „agentúra“) oznámenie o predložení podnetu podľa článku 35 smernice 2001/82/ES pre všetky veterinárne lieky obsahujúce gentamicín vo forme injekčných roztokov na podávanie koňom. Výbor pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) bol požiadaný, aby harmonizoval indikáciu (indikácie) a dávkovacie režimy dotknutých liekov s ohľadom na dostupné údaje, najmä vzhľadom na bezpečnosť cieľových zvierat.

Postupy pri predložení podnetu na základe článku 35 smernice 2001/82/EC vyžadujú, aby bola výboru predložená jasne formulovaná otázka. Výbor CVMP uvádza, že podľa článku 36 tejto smernice má povinnosť posúdiť príslušnú záležitosť a vydať odôvodnené stanovisko v stanovenom čase. Rozsah postupov pri predložení podnetu je obmedzený na hodnotenie kvality, bezpečnosti a účinnosti veterinárnych liekov. Teda v oznámení o predložení podnetu boli zohľadnené len vedecké otázky predložené výboru CVMP, ktoré sú uvedené ďalej.

Výbor CVMP uvádza, že v prípade gentamicínu nie je k dispozícii žiadny MRL pre kone. Predpokladá sa, že povolenia na uvedenie na trh pre lieky, ktorých sa tento postup týka, boli vydané príslušnými

vnútroštatnými orgánmi na základe článku 6 ods. 3 smernice 2001/82/ES. Interpretácia právnych predpisov EÚ a posúdenie splnenia právnych predpisov podľa článku 6 ods. 3 smernice nie sú v kompetencii výboru a tieto otázky preto nie sú riešené v rámci posudzovania postupu pri predložení podnetu.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Veterinárne lieky obsahujúce gentamicín podávané injekčne na použitie u koní sú v EÚ v súčasnosti schválené na liečbu rôznych indikácií vrátane širokých indikácií, ako sú infekcie dýchacieho traktu, gastrointestinálneho a urogenitálneho traktu, zapríčinené rôznymi cieľovými patogénmi. Dôvodom je hlavne rýchly bakteriocídny účinok lieku proti gramnegatívnym baktériam, v prípade ktorých sú k dispozícii len obmedzené možnosti liečby, chemická stabilita lieku a synergia s beta-laktámovými antibiotikami. Schválené dávkovacie režimy sú rôzne, pričom dávky sú od 2 do 10 mg/kg telesnej hmotnosti, podávané v intervale 8–24 hodín počas 3–5 dní.

Väčšina liekov obsahujúcich gentamicín určených pre kone, podávaných injekčne, bola pôvodne schválená v 80. a 90. rokoch 20. storočia a (v porovnaní s aktuálnymi požiadavkami) k dispozícii sú len veľmi obmedzené údaje na podporu indikácií alebo dávkovacích režimov pre kone.

Indikácie

Keďže na podporu všetkých aktuálnych indikácií u koní sú k dispozícii len veľmi obmedzené údaje, výbor CVMP sa pri skúmaní zamerail najmä na posúdenie súčasnej odbornej literatúry a na údaje o minimálnej inhibičnej koncentrácii (MIC).

Výbor dospel k záveru, že väčšina aktuálnych širokých indikácií nie je podporená údajmi. Nedostatočné údaje a obmedzené vedecké dôkazy podporujú len úzku indikáciu, t. j. „na liečbu infekcií dolných dýchacích ciest u koní zapríčinených aeróbnymi gramnegatívnymi baktériami citlivými na gentamicín.“ Táto indikácia je konzistentná so vzorcom distribúcie gentamicínu, ktorá sa pozoruje najmä v mimobunkovej tekutine.

Výbor usúdil, že v prípade ktorejkoľvek inej indikácie pre kone, na použitie liekov obsahujúcich gentamicín podávaných injekčne budú musieť žiadatelia/držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložiť príslušné údaje podľa aktuálnych požiadaviek.

Dávkovací režim

Na podporu schváleného dávkovacieho režimu pre liek, ktorého sa toto predloženie podnetu týka, bola predložená len jedna chránená štúdia. Výbor CVMP usúdil, že táto štúdia má obmedzenú hodnotu pre posudzovanie. Zdá sa, že všetky ďalšie dávkovacie režimy sú schválené na základe hlásení odborníkov, vedeckých publikácií a PK/PD charakteristík. Takisto je známe, že gentamicín je jeden z najnefrotoxickejších aminoglykozidov s veľmi úzkym bezpečnostným rozpätím, čo je zvlášť závažné v prípade mladých zvierat, t. j. žriebät. Neuskutočnili sa však žiadne štúdie bezpečnosti cieľových zvierat s vedecky odôvodneným rozvrhom štúdie, ako sa odporúča v usmernení VICH 43¹ o bezpečnosti cieľových zvierat, zahŕňajúce schválené dávkovacie režimy a cesty podania u dospelých koní a žriebät, najmä s ohľadom na nefrotoxicitu indukovanú gentamicínom. O radu bola požiadaná pracovná skupina pre antimikrobiálne lieky (AWP) a pracovná skupina pre účinnosť (EWP) výboru CVMP, pokiaľ ide o niektoré aspekty bezpečného dávkovacieho režimu gentamicínu u koní.

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 základe všetkých dostupných dôkazov výbor CVMP usúdil, že jedna denná dávka 6,6 mg gentamicínu/kg telesnej hmotnosti podaná intravenózne predstavuje účinnú dávku vzhľadom na žiaduce PK/PD charakteristiky antibiotika v závislosti od koncentrácie, t. j. optimálnu maximálnu sérovú koncentráciu (C_{max}) pre pomer MIC 8–10, pričom sa predpokladá, že bakteriálna MIC ≤ 2 µg/ml. Výbor CVMP usúdil, že táto dávka je podporená klinickými skúsenosťami vzhľadom na to, že jedno podanie denne môže znížiť riziko nefrotoxicity u dospelých koní (v porovnaní s častejšími podaniami denne) a tiež riziko teoretického konceptu adaptívnej rezistencie.

Výbor preto dospel k záveru, že jedna dávka 6,6 mg gentamicínu/kg telesnej hmotnosti podávaná intravenózne raz denne počas 3–5 dní nasledujúcich za sebou bude predstavovať účinnú dávku pre dospelé kone, keď sa použije podľa pokynov uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Uznalo sa však, že žriebätá, najmä novonarodené, sa výrazne odlišujú od dospelých koní, pokiaľ ide o účinný dávkovací režim aj bezpečnosť cieľových zvierat. Farmakokinetika gentamicínu sa výrazne mení v prvých 2 týždňoch života žriebäťa — plazmatická koncentrácia gentamicínu je ťažšie dosiahnuteľná u novonarodených žriebät a gentamicín sa dlhšie zadržiava v tele, najmä v obličkách, v porovnaní s dospelými zvieratami, čo vedie k vyššej pravdepodobnosti nefrotoxicity indukovanej gentamicínom. Bezpečnosť cieľových zvierat pri použití liekov obsahujúcich gentamicín podávaných injekčne koňom sa považuje za nepreukázanú pre použitie u žriebät. Použitie týchto liekov u žriebät sa preto neodporúča.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Veterinárne lieky obsahujúce gentamicín podávané injekčne na použitie u koní sú v EÚ v súčasnosti schválené na liečbu rôznych indikácií vrátane širokých indikácií, ako sú infekcie dýchacieho traktu, gastrointestinálneho a urogenitálneho traktu, zapríčinené rôznymi cieľovými patogénmi. Schválené dávkovacie režimy sú rôzne, pričom dávky sú od 2 do 10 mg/kg telesnej hmotnosti, podávané v intervale 8–24 hodín počas 3–5 dní.

K dispozícii sú len veľmi obmedzené údaje na podporu rôznych indikácií a dávkovacích režimov a výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal dostupné údaje a odporučil vedecky odôvodnené indikácie a bezpečný a účinný dávkovací režim pre kone.

Posúdenie prínosu

Gentamicín sa používa ako liečba prvej alebo druhej voľby u koní v rôznych klinických situáciách. Dôvodom je hlavne rýchly bakteriocídny účinok lieku proti gramnegatívnym baktériam, chemická stabilita lieku a synergia s beta-laktámovými antibiotikami.

Okrem toho, k dispozícii sú len obmedzené možnosti na liečbu gramnegatívnych infekcií u koní a na základe klinických skúseností sa preukázalo, že gentamicín je účinný u dospelých koní v jednej dennej dávke 6,6 mg/kg telesnej hmotnosti (intravenózne) počas 3–5 dní.

Na podporu indikácií, ktoré sú v súčasnosti schválené, nie sú k dispozícii dostatočné údaje. Výbor CVMP usúdil, že nedostatočné údaje a obmedzené vedecké dôkazy podporujú len úzku indikáciu, t. j. „na liečbu infekcií dolných dýchacích ciest u koní zapríčinených aeróbnymi gramnegatívnymi baktériami citlivými na gentamicín.“

Posúdenie rizík

Hlavné riziko pre cieľové zvieratá súvisiace s gentamicínom je nefrotoxicita, ktorá by sa mohla vyskytnúť aj pri použití terapeutických dávok. Štúdie skúmajúce bezpečnostné rozpätie dávkovacích režimov, ktoré sú v súčasnosti schválené, držiteľia povolenia na uvedenie na trh buď nepredložili alebo

sa nemohli nájsť v odbornej literatúre. Výbor CVMP odporučil dávkovací režim pre dospelé kone 6,6 mg/kg raz denne počas 3-5 dní, pričom v literatúre o lieku sú uvedené dôrazné upozornenia na nedostatočné údaje o bezpečnosti cieľových zvierat. Nefrotoxicita je zvlášť znepokojujúca v prípade žriebät. Výbor CVMP preto usudzuje, že pre žriebätá nemá byť špecifikovaný žiadny dávkovací režim a dávkovacie režimy, ktoré sú v súčasnosti schválené pre žriebätá, majú byť vypustené z informácií o výrobku vzhľadom na nedostatočné údaje o bezpečnosti cieľových zvierat, najmä v súvislosti s nefrotoxicitou.

Nadmerné požívanie liekov obsahujúcich gentamicín by mohlo viesť k zvýšenému riziku teoretického konceptu adaptívnej rezistencie.

Riadenie rizík alebo opatrenia na zmiernenie rizík

Použitie liekov bolo obmedzené na indikáciu, v prípade ktorej sa gentamicín považuje za účinný na základe dostupných údajov a informácií.

Je navrhnutý harmonizovaný dávkovací režim, ktorý sa má používať u dospelých koní, ktorý zodpovedá žiaducim PK/PD charakteristikám antibiotika v závislosti od koncentrácie a odzrkadľuje dostupné údaje u koní.

V informácii o výrobku sú uvedené upozornenia a odporúčanie týkajúce sa bezpečného používania, ktoré odzrkadľujú nedostatočné údaje o bezpečnosti cieľových zvierat u koní a žriebät.

Posúdenie pomeru prínosu a rizika

Výbor CVMP považoval pomer prínosu a rizika pre veterinárne lieky obsahujúce gentamicín na injekčné podávanie pre kone za pozitívny v tejto indikácii:

„Na liečbu infekcií dolných dýchacích ciest u koní zapríčinených gramnegatívnymi baktériami citlivými na gentamicín.“

Výbor CVMP považoval pomer prínosu a rizika pre veterinárne lieky obsahujúce gentamicín na injekčné podávanie pre kone za pozitívny aj v prípade, že dávkovanie pre dospelé kone (s príslušnými upozorneniami a odporúčaním týkajúcim sa dávkovania) sa zmenilo takto:

„Jedna dávka 6,6 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná intravenózne raz denne počas 3–5 dní idúcich za sebou.“

Na zabezpečenie správneho dávkovania treba čo najpresnejšie stanoviť telesnú hmotnosť, aby sa zabránilo nedostatočnému dávkovaniu alebo predávkovaniu. Dávkovací režim sa nesmie prekročiť.“

Výbor CVMP považoval pomer prínosu a rizika pre veterinárne lieky obsahujúce gentamicín na injekčné podávanie pre kone za negatívny na použitie u žriebät. Použitie týchto liekov u žriebät sa preto neodporúča.

Odôvodnenie zmien v súhrnoch charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomných informáciách pre používateľov

Kedže:

- na základe dostupných údajov výbor CVMP usúdil, že indikácie uvedené v prílohe III sú odôvodnené,
- na základe dostupných údajov výbor CVMP usúdil, že dávkovací režim sa má zmeniť, ako je opísané v prílohe III,
- na základe dostupných údajov výbor CVMP usúdil, že v informáciách o výrobku sa majú vypustiť všetky ďalšie indikácie a dávkovacie režimy u koní,
- výbor CVMP usúdil, že celkový pomer prínosu a rizika pre veterinárne lieky je pozitívny (pozri prílohu I) a podlieha zmenám a doplneniam v informáciách o výrobku,

výbor CVMP odporučil zmeny v povoleniach na uvedenie na trh pre veterinárne lieky obsahujúce gentamicín vo forme injekčných roztokov na podávanie koňom, aby sa zmenili a doplnili súhrny charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomné informácie pre používateľov uvedené v prílohe III.

Príloha III

**Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických
vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie
pre používateľov**

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Pre schválený cieľový druh kone sa má použiť toto znenie:

4.1. Cieľový druh

Kone (kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín).

4.2. Indikácie pre použitie so špecifikovaním cieľového druhu

Na liečbu infekcií dolných dýchacích ciest u koní zapríčinených aeróbnymi gramnegatívnymi baktériami citlivými na gentamicín.

4.3. Kontraindikácie

Nepoužívať v známych prípadoch dysfunkcie obličiek.

Nepoužívať v prípadoch známej precitlivivosti na účinnú látku alebo na niektorú pomocnú látku.

Neprekračovať navrhnutý dávkovací režim.

4.5. Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Kone:

Je dobre známe, že gentamicín indukuje nefrotoxickú aj pri použití terapeutických dávok. Boli tiež hlásené zriedkavé prípady ototoxicity pri použití gentamicínu. V rámci schváleného dávkovacieho režimu nebolo stanovené žiadne bezpečnostné rozpätie. Gentamicín má teda úzke bezpečnostné rozpätie. Liek sa má preto používať len na základe posúdenia prínosu a rizika zodpovedným veterinárnym chirurgom pre každého koňa individuálne, s ohľadom na inú dostupnú liečbu.

Na zníženie rizika nefrotoxicity sa má zabezpečiť dostatočná hydratácia liečených zvierat a v prípade potreby sa má začať liečba tekutinami.

Dôrazne sa odporúča pozorné sledovanie koní liečených gentamicínom. Toto sledovanie zahŕňa posúdenie príslušných parametrov obličiek v krvi (napr. kreatinínu a močoviny) a analýzu moču (napr. pomer gamaglutamyltransferázy/kreatinínu). Odporúča sa tiež terapeutické monitorovanie koncentrácie gentamicínu v krvi vzhľadom na známe individuálne zmeny u zvierat, pokiaľ ide maximálnu a minimálnu plazmatickú koncentráciu gentamicínu. Keď je k dispozícii monitorovanie krvi, cieľová maximálna plazmatická koncentrácia gentamicínu má byť približne 16–20 µg/ml.

Mimoriadna obozretnosť je potrebná, keď sa gentamicín podáva spolu s ďalšími potenciálnymi nefrotoxickými liekmi (obsahujúcimi napr. NSAID, furosemid a ďalšie aminoglykozidy).

Bezpečnosť gentamicínu u žriebät nebola stanovená a k dispozícii nie sú poznatky o ďalších účinkoch gentamicínu na obličky žriebät, najmä novonarodených. Súčasné poznatky naznačujú, že žriebäť, najmä novonarodené, majú v porovnaní s dospelými koňmi vyššie riziko nefrotoxicity indukovanej gentamicínom. Rozdiely medzi obličkami novonarodených žriebät a dospelých koní zahŕňajú pomalší klírens gentamicínu u žriebät. U novonarodených žriebät teda nebolo stanovené žiadne bezpečnostné rozpätie. Používať liek u žriebät sa preto neodporúča.

Vždy keď je to možné, použitie lieku má byť založené na testovaní citlivosti baktérií izolovaných zo zvierat. Gentamicín je gramnegatívna baktericídna antimikrobiálna látka s úzkym spektrom, bez účinku na anaeróbne baktérie a mykoplazmy. Gentamicín nepreniká do vnútra bunky, ani do abscesov. Gentamicín je deaktivovaný v prítomnosti zápalových zvyškov, v prostredí s nízkym obsahom kyslíka a pri nízkom pH.

Dávkovací režim sa nesmie prekročiť. Použitie lieku, ktoré sa odchyľuje od pokynov uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku, zvyšuje riziko nefrotoxicity a môže zvýšiť rozšírenie baktérií rezistentných voči gentamicínu.

Mimoriadna obozretnosť je potrebná, ak sa gentamicín používa u starých koní, alebo u koní s horúčkou, endotoxémiou, sepsou a dehydratáciou.

4.7. Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Bezpečnosť u gravidných koní nie je známa. Štúdiami na laboratórnych zvieratách sa však preukázali dôkazy fetálnej nefrotoxicity. Používať len na základe posúdenia prínosu a rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

4.9. Dávkovanie a spôsob podania lieku

Kone:

Intravenózne použitie.

Jedna dávka 6,6 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná intravenózne raz denne počas 3–5 dní nasledujúcich za sebou.

Na zabezpečenie správneho dávkovania treba čo najpresnejšie stanoviť telesnú hmotnosť, aby sa zabránilo nedostatočnému dávkovaniu alebo predávkovaniu. Dávkovací režim sa nesmie prekročiť. Použitie gentamicínu u žriebät vrátane novonarodených žriebät sa neodporúča.

4.11. Ochranná (-é) lehota (-y)

Nie je registrovaný na použitie u koní produkujúcich mäso alebo mlieko na ľudskú spotrebu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriálne lieky na systémové použitie, gentamicín.

Kód ATCvet: QJ01GB03

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Gentamicín sulfát má schopnosť usmrcovať baktérie v závislosti od koncentrácie. Miera usmrcovania baktérií sa zvyšuje, keď je koncentrácia gentamicínu vyššia ako minimálna koncentrácia (MIC) pre daný gramnegatívny patogén, s optimálnou maximálnou sérovou koncentráciou (C_{max}) pre pomer MIC 8-10.

Gentamicín sulfát má baktericídny účinok na základe ireverzibilnej väzby na ribozomálne podjednotky 30S a účinkuje prostredníctvom dvoch rôznych mechanizmov. V rámci jedného mechanizmu gentamicín môže narušiť správnu polymerizáciu a elongáciu aminokyselín. Tento mechanizmus sa uplatňuje pri vysokých koncentráciách. Ďalší mechanizmus prevažuje pri nízkych koncentráciách, pričom kodóny aminokyselín sú chybné čítané prostredníctvom tRNA a opravné čítanie je narušené. Vede to k nesprávnemu sekvenovaniu aminokyselín a vzniku nonsense proteínov.

Látka je vysoko polárna, hydrofilná a zdá sa, že transport je aktívny proces, ktorý je úzko spojený s transportom elektrónov, oxidatívnou fosforyláciou a respiračnými chinónmi v bunkovej membráne. Gentamicín sa distribuuje hlavne do mimobunkových tekutín. Gentamicín sa nedistribuuje do cerebrospinálnej tekutiny.

Gentamicín sa považuje za najlepšiu gramnegatívnu baktericídnu antimikrobiálnu látku s úzkym spektrom (napr. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). Gentamicín neúčinkuje proti anaeróbnym baktériám a mykoplazmám. Gentamicín nepreniká do vnútra bunky, ani do abscesov. Gentamicín je deaktivovaný v prítomnosti zápalových zvyškov, v prostredí s nízkym obsahom kyslíka a pri nízkom pH. Gentamicín sa vylučuje v nezmenenej forme obličkami prostredníctvom glomerulárnej filtrácie, čo zahŕňa 85-95 % dávky.

Existuje niekoľko mechanizmov, prostredníctvom ktorých sa rozvinula rezistencia rôznych kmeňov baktérií voči aminoglykozidom, ako je gentamicín. Najčastejším typom aminoglykozidovej rezistencie je enzymatická modifikácia. Bolo identifikovaných viac ako 50 rôznych enzýmov. Enzymatická modifikácia vedie k rezistencii na vysokej úrovni. Gény kódujúce enzýmy modifikujúce aminoglykozidy sa zvyčajne nachádzajú na plazmidoch a transpozónoch.

Existujú tri typy enzýmov modifikujúcich aminoglykozidy:

1. N-Acetyltransferázy (AAC) – katalyzujú acetyláciu amino skupiny závislú od acetyl CoA
2. O-Adenyltransferázy (ANT) – katalyzujú adenyláciu hydroxylovej skupiny závislú od ATP
3. O-Fosfotransferázy (APH) – katalyzujú fosforyláciu hydroxylovej skupiny závislú od ATP

Ďalšie dva mechanizmy rezistencie zahŕňajú ribozomálne mutácie väzbového miesta pre aminoglykozidy, podjednotku 30S a baktérie znižujúce priepustnosť aminoglykozidov.

Označenie obalu:

Pre schválený cieľový druh kone sa má použiť toto znenie:

5. CIEĽOVÝ DRUH

Kone (kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín).

8. OCHRANNÁ LEHOTA

Nie je registrovaný na použitie u koní produkujúcich mäso alebo mlieko na ľudskú spotrebu.

Písomná informácia pre používateľov:

Pre schválený cieľový druh kone sa má použiť toto znenie:

4. INDIKÁCIE

Na liečbu infekcií dolných dýchacích ciest u koní zapríčinených aeróbnymi gramnegatívnymi baktériami citlivými na gentamicín.

5. KONTRAINDIKÁCIE

Nepoužívať v známych prípadoch dysfunkcie obličiek.

Nepoužívať v prípadoch známej precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú pomocnú látku.

Neprekračovať navrhnutý dávkovací režim.

7. CIEĽOVÝ DRUH

Kone (kone, ktoré nie sú určené na produkciu potravín).

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA (CESTY) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Kone:

Intravenózne použitie.

Jedna dávka 6,6 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná intravenózne raz denne počas 3–5 dní nasledujúcich za sebou.

Na zabezpečenie správneho dávkovania treba čo najpresnejšie stanoviť telesnú hmotnosť, aby sa zabránilo nedostatočnému dávkovaniu alebo predávkovaniu. Dávkovací režim sa nesmie prekročiť. Použitie gentamicínu u žriebät vrátane novonarodených žriebät sa neodporúča.

10. OCHRANNÁ LEHOTA

Nie je registrovaný na použitie u koní produkujúcich mäso alebo mlieko na ľudskú spotrebu.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat:

Kone:

Je dobre známe, že gentamicín indukuje nefrotoxicitu aj pri použití terapeutických dávok. Boli tiež hlásené zriedkavé prípady ototoxicity pri použití gentamicínu. V rámci schváleného dávkovacieho režimu nebolo stanovené žiadne bezpečnostné rozpätie. Gentamicín má teda úzke bezpečnostné rozpätie. Liek sa má preto používať len na základe posúdenia prínosu a rizika zodpovedným veterinárnym chirurgom pre každého koňa individuálne, s ohľadom na inú dostupnú liečbu.

Na zníženie rizika nefrotoxicity sa má zabezpečiť dostatočná hydratácia liečených zvierat a v prípade potreby sa má začať liečba tekutinami.

Dôrazne sa odporúča pozorné sledovanie koní liečených gentamicínom. Toto sledovanie zahŕňa posúdenie príslušných parametrov obličiek v krvi (napr. kreatinínu a močoviny) a analýzu moču (napr. pomer gamaglutamyltransferázy/kreatinínu). Odporúča sa tiež terapeutické monitorovanie koncentrácie gentamicínu v krvi vzhľadom na známe individuálne zmeny u zvierat, pokiaľ ide maximálnu a minimálnu plazmatickú koncentráciu gentamicínu. Keď je k dispozícii monitorovanie krvi, cieľová maximálna plazmatická koncentrácia gentamicínu má byť približne 16–20 µg/ml.

Mimoriadna obozretnosť je potrebná, keď sa gentamicín podáva spolu s ďalšími potenciálnymi nefrotoxickými liekmi (obsahujúcimi napr. NSAID, furosemid a ďalšie aminoglykozidy).

Bezpečnosť gentamicínu u žriebät nebola stanovená a k dispozícii nie sú poznatky o ďalších účinkoch gentamicínu na obličky žriebät, najmä novonarodených. Súčasné poznatky naznačujú, že žriebätá, najmä novonarodené, majú v porovnaní s dospelými koňmi vyššie riziko nefrotoxicity indukovanej gentamicínom. Rozdiely medzi obličkami novonarodených žriebät a dospelých koní zahŕňajú pomalší klírens gentamicínu u žriebät. U novonarodených žriebät teda nebolo stanovené žiadne bezpečnostné rozpätie. Používať liek u žriebät sa preto neodporúča.

Vždy keď je to možné, použitie lieku má byť založené na testovaní citlivosti baktérií izolovaných zo zvierťa. Gentamicín je gramnegatívna baktericídna antimikrobiálna látka s úzkym spektrom, bez účinku na anaeróbne baktérie a mykoplazmy. Gentamicín nepreniká do vnútra bunky, ani do abscesov. Gentamicín je deaktivovaný v prítomnosti zápalových zvyškov, v prostredí s nízkym obsahom kyslíka a pri nízkom pH.

Dávkovací režim sa nesmie prekročiť. Použitie lieku, ktoré sa odchyľuje od pokynov uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku, zvyšuje riziko nefrotoxicity a môže zvýšiť rozšírenie baktérií rezistentných voči gentamicínu.

Mimoriadna obozretnosť je potrebná, ak sa gentamicín používa u starých koní, alebo u koní s horúčkou, endotoxémiou, sepsou a dehydratáciou.

Gravidita:

Bezpečnosť u gravidných koní nie je známa. Štúdiami na laboratórnych zvieratách sa však preukázali dôkazy fetálnej nefrotoxicity. Používať len na základe posúdenia prínosu a rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.