

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

EMDOGENT 100 mg/ml, oplossing voor injectie voor paarden, runderen en honden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Gentamicine (als sulfaat) 100 mg overeenkomend met 100 000 IE.

Hulpstoffen:

Natrium methylparahydroxybenzoaat 1,030 mg (E219)

Natrium propylparahydroxybenzoaat 0,112 mg (E217)

Natrium metabisulfiet 7,00 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Paard (*niet-voedselproducerende paarden*)

Rund (*pre-ruminerende kalveren, melkvee*)

Hond

4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Paard:

Voor de behandeling van infecties van de onderste luchtwegen bij paarden veroorzaakt door aerobe gramnegatieve bacteriën die gevoelig zijn voor gentamicine.

Rund, hond:

Voor de behandeling van infecties veroorzaakt door gentamicine-gevoelige bacteriën waarbij men rekening dient te houden met de distributie-eigenschappen van het gentamicine, met name het al dan niet bereiken van effectieve concentraties op de plaats van infectie.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken in gevallen van bekende nierdisfunctie, stoornissen van de gehoor- en/of de evenwichtsfuncties zoals bij beschadiging van het binnenoor.

Niet gebruiken in gevallen van bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.

Het voorgestelde doseringsregime niet overschrijden.

Niet gelijktijdig toedienen met sterk werkende diuretica en potentieel nefrotoxische geneesmiddelen.

Niet gelijktijdig intraveneus toedienen met spierrelaxerende middelen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Geen.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het product gebruiken na zorgvuldige diagnose en rekening houdend met de kiemgevoeligheid bepaald door middel van een antibiogram. Als dit niet mogelijk is dient de behandeling te worden

gebaseerd op lokale (regionale, op farmniveau) epidemiologische informatie met betrekking tot gevoeligheid voor de doelbacterie. Officiële nationale en regionale richtlijnen moeten in rekening gebracht worden bij het gebruik van het diergeneesmiddel. Wanneer het product anders wordt gebruikt dan aangegeven kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen gentamicine verhogen en de effectiviteit van behandeling met ander aminoglycosiden verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Niet gebruiken bij honden met een lichaamsgewicht van minder dan 5 kg aangezien er een reëel risico bestaat van toxiciteit door een overdosis.

Wegens een verhoogd risico voor het optreden van een neuromusculaire blokkade dient de intraveneuze toediening van het product zeer langzaam te gebeuren.

In geval van deshydratatie dient eerst de waterhuishouding van het dier in orde te worden gebracht.

Paarden:

Van gentamicine is algemeen bekend dat het nefrotoxiciteit induceert, zelfs bij therapeutische doses. Er zijn ook geïsoleerde gevallen van ototoxiciteit met gentamicine gemeld. Er is geen veiligheidsmarge vastgesteld bij het goedgekeurde doseringsregime. Als zodanig heeft gentamicine een smalle veiligheidsmarge. Het product mag daarom alleen worden gebruikt op basis van de baten-risicobeoordeling door de verantwoordelijke dierenarts voor elk individueel paard, waarbij rekening wordt gehouden met alternatieve beschikbare behandeling.

Om het nefrotoxische risico te verminderen, dient adequate hydratatie van dieren die worden behandeld te worden verzekerd en dient, indien nodig, vloeistoftherapie te worden ingesteld.

Nauwlettende controle van paarden die met gentamicine worden behandeld, wordt sterk aanbevolen. Deze controle omvat het beoordelen van relevante nierparameters in het bloed (bijv. creatinine en ureum) en urineanalyse (bijv. de verhouding gammaglutamyltransferase/creatinine). Therapeutische bloedcontrole van de gentamicineconcentratie wordt ook aanbevolen vanwege bekende variaties bij individuele dieren in piek- en dalconcentraties van gentamicine in het serum. Wanneer bloedcontrole beschikbaar is, dienen de piekplasmaconcentraties van gentamicine ongeveer 16–20 µg/ml te zijn.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer gentamicine wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk nefrotoxische geneesmiddelen (die bijv. NSAID's, furosemide en andere aminoglycosiden bevatten).

De veiligheid van gentamicine is niet vastgesteld bij veulens en het ontbreekt aan kennis over de extra effecten van gentamicine op de nieren van veulens, met name op die van pasgeboren veulens. De huidige kennis wijst erop dat veulens, met name pasgeboren veulens, een hoger risico lopen op door gentamicine geïnduceerde nefrotoxiciteit dan volwassen paarden. De nieren van pasgeboren veulens en die van volwassen paarden verschillen onder andere door een langzamere klaring van gentamicine bij veulens. Als zodanig is geen veiligheidsmarge vastgesteld bij pasgeboren veulens. Het wordt daarom niet aangeraden om het product bij veulens te gebruiken.

Indien mogelijk moet het gebruik van het product zijn gebaseerd op gevoeligheidstesten van de bij het dier geïsoleerde bacteriën. Gentamicine is een smalspectrum gramnegatief bactericide antimicrobieel middel, zonder effecten op anaerobe bacteriën en mycoplasma's. Gentamicine dringt niet intracellulair of in abcessen door. Gentamicine wordt gedeactiveerd bij aanwezigheid van ontstekingsresten, lage zuurstofconcentraties en een lage pH.

Het doseringsregime mag niet worden overschreden. Indien het gebruik van het product afwijkt van de instructies die in de samenvatting van de productkenmerken staan, neemt het risico op nefrotoxiciteit toe en kan de prevalentie van tegen gentamicine resistente bacteriën toenemen.

Extra voorzichtigheid is geboden als gentamicine wordt gebruikt bij oude paarden, of bij paarden met koorts, endotoxemie, sepsis en dehydratie.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor gentamicine (of andere aminoglycosiden) of voor een van de hulpstoffen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Gezien de toxische eigenschappen van gentamicine dient men vooral bij een langdurende therapie met de volgende bijwerkingen rekening te houden:

- Gehoor- en evenwichtsstoornissen
- Neuromusculaire blokkade
- Nierfunctiestoornissen

Allergische reacties (huidreacties, anafylactische reacties) kunnen optreden.

Nierenfunctiestoornissen kunnen zich manifesteren door een proteinurie en een stijging van de reststikstof in het bloed.

Indien er bijwerkingen optreden, de behandeling met het product onmiddellijk stopzetten.

Een neuromusculaire blokkade kan met neostigmine en calcium worden behandeld.

4.7 Gebruik tijdens dracht of lactatie

De veiligheid bij drachtige paarden, runderen en honden is onbekend. Onderzoeken bij laboratoriumdieren hebben echter aanwijzingen opgeleverd voor foetale nefrotoxiciteit. Alleen gebruiken op basis van de baten-risicobeoordeling door de verantwoordelijke dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik met andere nefrotoxische, ototoxische en neurotoxische stoffen dient te worden vermeden.

Meer bepaald dient men met de volgende wisselwerkingen rekening te houden:

- Een verhoging van de toxiciteit voor de nieren door lisdiuretica (bv. furosemide) en osmotische diuretica (bv. mannitol).
- Een verhoging van het risico voor neuromusculaire blokkade door barbituraten, perifere spierrelaxerende middelen en inhalatieanesthetica (isofluraan, methoxyfluraan).

Wegens gevaar voor inactivering van het gentamicine, dienen andere, gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen steeds apart te worden toegediend. Dit is vooral bij de behandeling met β -lactam antibiotica in acht te nemen.

Er bestaat een potentieel antagonistische antimicrobiële werking van aminoglycoside-antibiotica met snelwerkende bakteriostatische chemotherapeutica. Combinatietherapie van gentamicine met β -lactam antibiotica leidt tot synergistische effecten.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Herhaalde injecties dienen op verschillende injectieplaatsen te worden toegediend.

Paarden:

Intraveneuze toediening.

Eenmalige dosis van 6,6 mg/kg lichaamsgewicht (of 0.066 ml / kg LG) eenmaal daags intraveneus toegediend gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Het gebruik van gentamicine bij veulens en pasgeboren veulens wordt niet aanbevolen.

Runderen:

Intramusculaire of langzaam intraveneuze toediening.

4 mg gentamicine / kg LG (of 0,4 ml / 10 kg LG), toe te dienen met een interval van 12 uur gedurende 3 – 5 dagen.

Tijdens de eerste levensmaanden van kalveren dient de dosering vanaf de tweede behandeling op 2 mg gentamicine / kg LG (of 0,02 ml / kg LG) te worden gebracht.

Honden:

Subcutane, intramusculaire of langzaam intraveneuze toediening.

Startdosis: 4,4 mg gentamicine / kg LG (of 0,044 ml / kg LG), 2 x te geven met een interval van 12 uur.

Onderhoudsdosis: 4,4 mg gentamicine / kg LG, elke 24 uur.

Behandelingsduur: 3 – 5 dagen.

Het gebruik van gentamicine bij puppy's wordt niet aanbevolen.

Niet gebruiken bij honden met een lichaamsgewicht van minder dan 5 kg.

Om een juiste dosering te verzekeren, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om onder- of overdosering te vermijden. Het doseringsregime mag niet worden overschreden.

Indien er binnen de 2 - 3 dagen geen duidelijke verbetering van het ziektebeeld optreedt, dient de diagnose herzien te worden. Desnoods moet naar een andere therapie worden overgeschakeld.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Gentamicine heeft een geringe therapeutische veiligheidsbreedte. Symptomen van overdosering zijn gerelateerd aan de oto- en nefrotoxiciteit van gentamicine. De behandeling met het product onmiddellijk stopzetten wanneer zulke symptomen worden vastgesteld.

Overdosering of een te snelle intraveneuze inspuiting kan leiden tot een neuromusculaire blokkade met krampen, ademnood en collaps van de bloedsomloop. De behandeling met het product dient dan onmiddellijk te worden stopgezet. Als behandeling kan intraveneuze toediening van calcium en neostigmine overwogen worden.

4.11 Wachttijden

Vanwege de ophoping van gentamicine in lever, in nieren en op de injectieplaats moet een herhaalde behandelingskuur tijdens de wachttijd worden vermeden.

Rund:

Intramusculair of intraveneus gebruik: Vlees en slachtafval: 214 dagen

Melk: 7 dagen

Paard: Niet gebruiken bij paarden die vlees of melk voor humane consumptie produceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik,
gentamicine
ATCvet-code: QJ01GB03

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Gentamicinesulfaat vertoont concentratieafhankelijke bacteriedodende kenmerken. De dodingssnelheid neemt toe als de gentamicineconcentratie toeneemt tot boven de minimale concentratie (MIC) voor een bepaald gramnegatief pathogeen, met een optimale maximale serumconcentratie (C_{max}) t.o.v. MIC-ratio van 8-10.

Gentamicinesulfaat heeft een bactericide effect door zich irreversibel te binden aan ribosomale subunits 30S en werkt via twee verschillende mechanismen. Bij het ene mechanisme kan gentamicine de juiste polymerisatie en elongatie van aminozuren verstoren. Dit mechanisme vindt plaats bij hoge concentraties. Het andere mechanisme komt voornamelijk voor bij lage concentraties waarbij aminozuurdodons door tRNA verkeerd worden gelezen en het 'proeflezen' is verstoord. Dit leidt tot onjuiste aminozuursequenties en nonsense-eiwitten.

Gentamicine kan het best worden beschouwd als een smalspectrum gramnegatief bactericide antimicrobieel middel (bijv. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). Gentamicine heeft geen effect op anaerobe bacteriën en mycoplasma's. Gentamicine wordt gedeactiveerd bij aanwezigheid van ontstekingsresten, lage zuurstofconcentraties en een lage pH.

Diverse bacteriestammen hebben via verschillende mechanismen resistentie ontwikkeld tegen aminoglycosiden zoals gentamicine. Enzymatische modificatie is het meest voorkomende type van aminoglycosideresistentie. Er zijn meer dan 50 verschillende enzymen vastgesteld. Enzymatische modificatie resulteert in een hoog niveau van resistentie. De genen die voor aminoglycoside modifierende enzymen coderen, worden doorgaans aangetroffen op plasmiden en transposonen.

Er zijn drie types aminoglycoside modifierende enzymen:

1. N-acetyltransferasen (AAC) – katalyseren acetyl CoA-afhankelijke acetylering van een aminogroep;
2. O-adenyltransferasen (ANT) – katalysen ATP-afhankelijke adenylering van een hydroxylgroep;
3. O-fosfotransferasen (APH) – katalyseren ATP-afhankelijke fosforylering van een hydroxylgroep.

Twee andere resistentiemechanismen omvatten ribosomale mutaties van de bindingsplaats van aminoglycosiden, de subunit 30S, en de bacteriën die de permeabiliteit van aminoglycosiden verlagen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gentamicine wordt na parenterale toediening snel en volledig geresorbeerd.

Gentamicine wordt in geringe mate aan de eiwitten gebonden en komt bij fysiologische pH in geïoniseerde vorm voor.

De stof is in hoge mate polair, hydrofiel en transport lijkt een actief proces te zijn dat nauw samenhangt met elektronentransport, oxidatieve fosforylering en de respiratoire quinonen in het

celmembraan. Gentamicine wordt voornamelijk verspreid binnen de extracellulaire vloeistof. Gentamicine dringt niet intracellulair of in abscessen door. Gentamicine verspreid zich niet naar de cerebrospinale vloeistof. Het passeert echter wel de placentabarrière. Hierbij worden er bij de foetus serumconcentraties bereikt die 15 - 50% van de serumconcentraties van de moeder bedragen. Het wordt niet gemetaboliseerd. Gentamicine wordt onveranderd uitgescheiden door de nieren via glomerulaire filtratie, inclusief (85–95% van de dosis). Residuen van gentamicine stapelen zich vooral op in de nierschors en de lever en kunnen op de injectieplaats persisteren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natrium methylparahydroxybenzoaat (E219)

Natrium propylparahydroxybenzoaat (E217)

Natrium metabisulfiet

Natrium citraat (E331)

Waterstofchloride 25%

Natriumhydroxyde 8,5% (E524)

Water voor injectie

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, moet het middel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 36 maanden.

Houdbaarheid na eerste aanprikken van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Kartonnen doos met 1 of 12 type II doorzichtig glazen flacons met 100 ml. Elk flacon is gesloten met een gefluorineerde, bromobutyl-rubberen stop en afgedicht met een aluminium felscapsule.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EMDOKA bvba

John Lijsenstraat, 16

B-2321 Hoogstraten

België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V526640

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 01/09/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/03/2018

AFLEVERINGSWIJZE:

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.
Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift.