

Annexe I

Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, les dosages des médicaments vétérinaires, les espèces animales et les demandeurs/titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

| État membre EU/EEE | Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché | Nom du produit | DCI | Posologie | Forme pharmaceutique | Espèces animales |
|--------------------|--|---|---|-----------|------------------------|--|
| Autriche | Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Autriche | Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 50 mg/ml | Solution injectable | Chevaux, poulains, bovins, veaux, porcs, chiens, chats |
| Belgique | EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgique | Emdogent 100 | Gentamicin | 100 mg/ml | Solution injectable | Chevaux, bovins, porcs, chiens, chats |
| Belgique | Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlande | Genta Equine | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 100 mg/ml | Solution injectable | Chevaux (non producteurs d'aliments) |
| Croatie | Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatie | GENTAMICIN 8% | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 80 mg/ml | Solution injectable | Bovins, chevaux (non producteurs d'aliments), porcs, chiens, chats |
| Croatie | PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatie | NEOGENT | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 80 mg/ml | Solution injectable | Bovins, porcs, chevaux, chiens, chats |
| République tchèque | FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Italie | AAGENT 50 mg/ml injekční roztok | Gentamicin | 50 mg/ml | Solution injectable | Bovins, poulains et porcelets à l'âge d'un mois |
| Danemark | Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlande | Genta Equine | Gentamicin | 100 mg/ml | Solution injectable | Chevaux |

| État membre EU/EEE | Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché | Nom du produit | DCI | Posologie | Forme pharmaceutique | Espèces animales |
|--------------------|--|-----------------|-------------------------------------|-----------|----------------------|---|
| Estonie | Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Estonie | Genta-100 EE | Gentamicin | 100 mg/ml | Solution injectable | Bovins, chevaux, porcs |
| Allemagne | CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Allemagne | Genta 100 mg/ml | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 100 mg/ml | Solution injectable | Bovins, porcs, chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine, chats, chiens |
| Allemagne | Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Allemagne | Gentacin | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 50 mg/ml | Solution injectable | Bovins, porcs, chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine, chats, chiens |
| Allemagne | aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Allemagne | Gentamicin 50 | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 50 mg/ml | Solution injectable | Bovins, porcs, chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine, chats, chiens |

| État membre EU/EEE | Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché | Nom du produit | DCI | Posologie | Forme pharmaceutique | Espèces animales |
|--------------------|--|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------|----------------------|---|
| Allemagne | aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Allemagne | Genta-Sulfat 81 | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 50 mg/ml | Solution injectable | Bovins, porcs, chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine, chats, chiens |
| Allemagne | aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Allemagne | Vepha-Gent forte | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 50 mg/ml | Solution injectable | Bovins, porcs, chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine, chats, chiens |
| Allemagne | Bela-Pharm GmbH & Co. KG Löhner Str. 19 49377 Vechta Allemagne | Vetogent Inj. | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 50 mg/ml | Solution injectable | Bovins, porcs, chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine, chats, chiens |
| Irlande | Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlande | Genta Equine | Gentamicin | 100 mg/ml | Solution injectable | Chevaux |
| Irlande | Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlande | Gentaject 10% Solution for Injection | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 100 mg/ml | Solution injectable | Chevaux déclarés comme non destinés à l'abattage pour la consommation humaine |

| État membre EU/EEE | Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché | Nom du produit | DCI | Posologie | Forme pharmaceutique | Espèces animales |
|--------------------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------|----------------------|---|
| Lettonie | CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Allemagne | Genta 100 | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 100 mg/ml | Solution injectable | Chats, bovins, chiens, chevaux |
| Lettonie | Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgarie | Gentacin | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 100 mg/ml | Solution injectable | Porcs, chats, bovins, chiens, chevaux |
| Lettonie | KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgique | Genta-kel 10% | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 100 mg/ml | Solution injectable | Porcs, bovins, chiens, chevaux |
| Lettonie | Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Allemagne | Gentamycin 5 | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 85 mg/ml | Solution injectable | Porcs, chats, bovins, chiens, chevaux |
| Lituanie | CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Allemagne | Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 100 mg/ml | Solution injectable | Chats, chiens, bovins, porcs, chevaux |
| Lituanie | Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Allemagne | Gentacin, injekcinis tirpalas | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 85 mg/ml | Solution injectable | Chevaux, poulains, bovins, veaux, porcs, porcelets, porcelets sevrés, chiens, chats |

| État membre EU/EEE | Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché | Nom du produit | DCI | Posologie | Forme pharmaceutique | Espèces animales |
|--------------------|---|---|-------------------------------------|-----------|------------------------|---|
| Lituanie | Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Pays-Bas | GENTA-JECT, injekcinis tirpalas | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 100 mg/ml | Solution injectable | Bovins, veaux, porcs, porcelets, chevaux, chiens, chats |
| Lituanie | LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Espagne | GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkliams, galvijams, kiaulėms, šunims ir katėms | Gentamicin | 40 mg/ml | Solution injectable | Bovins, chevaux, porcs, chiens, chats |
| Malte | Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Espagne | GENTACALIER | Gentamicin | 40 mg/ml | Solution injectable | Chiens, chats, porcs, porcelets, bovins, chevaux |
| Portugal | IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil n° 88 7° Esq 1700-073 Lisboa Portugal | GENTAYET 40 mg/ml solução injectável | Gentamicin | 40 mg/ml | Solution injectable | Bovins, chevaux, chiens, chats |
| Slovaquie | Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Italie | Aagent 50 mg/ml injekčný roztok | Gentamicin | 50 mg/ml | Solution injectable | Poulains, veaux de lait - premier mois de vie |
| Espagne | SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Espagne | GENDIAN-400 | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 40 mg/ml | Solution for injection | Chevaux non producteurs d'aliments, bovins, chiens, chats |

| État membre EU/EEE | Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché | Nom du produit | DCI | Posologie | Forme pharmaceutique | Espèces animales |
|--------------------|---|--|-------------------------------------|-----------|----------------------|---|
| Espagne | SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Espagne | GENDIAN-600 | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 60 mg/ml | Solution injectable | Chevaux non producteurs d'aliments, bovins, chiens, chats |
| Espagne | FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Espagne | GENTA 50 | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 50 mg/ml | Solution injectable | Chevaux non producteurs d'aliments, bovins, chiens, chats |
| Espagne | Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlande | Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 100 mg/ml | Solution injectable | Chevaux (non producteurs d'aliments) |
| Espagne | LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Espagne | GENTACALIER | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 40 mg/ml | Solution injectable | Chevaux non producteurs d'aliments, bovins, chiens, chats |
| Espagne | POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Espagne | GENTACHEM | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 40 mg/ml | Solution injectable | Chevaux non producteurs d'aliments, bovins, chiens, chats |
| Espagne | B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Espagne | GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 60 mg/ml | Solution injectable | Chevaux non destinés à la consommation humaine, chiens, chats |

| État membre EU/EEE | Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché | Nom du produit | DCI | Posologie | Forme pharmaceutique | Espèces animales |
|--------------------|---|---|-------------------------------------|-----------|----------------------|--|
| Espagne | Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Espagne | GENTAMICINA GANADEXIL | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 35 mg/ml | Solution injectable | Chevaux, bovins, chiens, chats |
| Espagne | Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Espagne | GENTAMICIVEN | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 40 mg/ml | Solution injectable | Chevaux non producteurs d'aliments, bovins, chiens, chats |
| Espagne | LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Espagne | GENTASOL 80 | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 80 mg/ml | Solution injectable | Chevaux non producteurs d'aliments, bovins, chiens, chats |
| Espagne | MEVET, S.A.U Polígono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Espagne | GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 40 mg/ml | Solution injectable | Chevaux non producteurs d'aliments, bovins, chiens, chats |
| Espagne | LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Espagne | GENTAYET | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 40 mg/ml | Solution injectable | Chevaux non producteurs d'aliments, bovins, porcs, chiens, chats |
| Espagne | LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Espagne | MAYCOLI INYECTABLE | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 40 mg/ml | Solution injectable | Chevaux non producteurs d'aliments, bovins, porcs |

| État membre EU/EEE | Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché | Nom du produit | DCI | Posologie | Forme pharmaceutique | Espèces animales |
|--------------------|--|---|-------------------------------------|-----------|----------------------|--|
| Espagne | CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Espagne | PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 40 mg/ml | Solution injectable | Bovins (veaux jusqu'à 250 kg), porcs (de lait) chevaux non destinés à la consommation humaine, chiens, chats |
| Espagne | Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Espagne | VETERSAN GENTAMICINA | Gentamicin (as gentamicin sulphate) | 40 mg/ml | Solution injectable | Chevaux non producteurs d'aliments, bovins, chiens, chats |
| Suède | Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlande | Gentaject vet | Gentamicin | 100 mg/ml | Solution injectable | Chevaux |
| Royaume-Uni | Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlande | Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses | Gentamicin | 100 mg/ml | Solution injectable | Chevaux (non producteurs d'aliments) |

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des résumés des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et des notices

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires contenant de la gentamicine présentés sous forme de solutions injectables destinées aux chevaux (voir Annexe 1)

1. Introduction

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminosides indiqué dans le traitement de diverses infections bactériennes. Elle est normalement utilisée sous la forme de sel de sulfate. En médecine vétérinaire, la gentamicine est principalement utilisée en solution injectable pour les porcs, bovins et chevaux et comme solution orale pour la volaille. Elle est également utilisée en médecine humaine, en général sous la forme de solution injectable pour administration intramusculaire. Elle est actuellement indiquée dans la liste des médicaments essentiels à usage humain de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Une demande a été soumise pour le produit Genta Equine 10 %, solution injectable pour chevaux, contenant de la gentamicine en tant que principe actif, au Danemark en tant qu'État membre concerné dans une procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) sur la base légale de l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, c'est-à-dire comme application générique. Le produit de référence est Gentaject 10 %, solution injectable pour chevaux, autorisé en Irlande depuis 1988 (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Comme le produit de référence n'est autorisé qu'en Irlande, le concept du produit de référence européen a été appliqué dans cette PRM. Au cours de la PRM, le Danemark a remarqué que le produit initial et le générique présentaient des indications et des schémas posologiques différents.

Du fait de la dose relativement faible approuvée et des agents pathogènes ciblés indiqués pour Gentaject 10 % solution injectable, le Danemark s'est inquiété de savoir si les indications et le schéma posologique proposés pour ce produit étaient étayés par des données adéquates, eu égard aux éléments issus de récentes publications scientifiques. Les interrogations portaient sur l'efficacité du produit pour ces indications et sur le fait que les faibles doses approuvées peuvent à leur tour augmenter le taux de résistance à la gentamicine chez les bactéries équinnes. En outre, des doses approuvées plus élevées (par ex.: Genta Equine 10 % solution injectable) peuvent représenter une menace pour la sécurité de l'animal cible en raison de la néphrotoxicité connue de la gentamicine. Ainsi, l'utilisation de ces produits peut présenter un risque grave pour la santé animale du point de vue du manque d'efficacité ainsi que pour la sécurité de l'animal cible. De plus, le développement de la résistance antimicrobienne à la gentamicine présenterait un risque grave à la fois pour la santé humaine et animale.

Il était entendu que les indications n'étaient pas propres à ces deux produits; étant donné que d'autres médicaments vétérinaires injectables contenant de la gentamicine destinés aux chevaux et autorisés dans l'UE présentent des doses approuvées différentes, ces inquiétudes et considérations s'appliqueraient également à ceux-ci.

En conséquence, le 14 février 2014, le Danemark a saisi l'Agence européenne des médicaments (l'«Agence») en application de l'article 35 de la directive 2001/82/CE pour tous les médicaments vétérinaires contenant de la gentamicine présentés sous la forme de solutions injectables et destinés aux chevaux. Il a été demandé au comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) d'harmoniser les indications et les schémas posologiques des produits concernés, en tenant compte des données disponibles et eu égard notamment à la sécurité de l'animal cible.

Dans les procédures de saisine fondées sur l'article 35 de la directive 2001/82/CE, la question dont est saisi le comité doit être clairement formulée. Le CVMP relève que conformément à l'article 36 de la directive, son obligation consiste à délibérer et à émettre un avis motivé sur la question dans le délai approprié. Le champ d'application de la procédure de saisine est limité à l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments vétérinaires. De ce fait, seules les questions scientifiques posées au CVMP dans la notification de saisine ont été examinées et sont rapportées ci-dessous.

Le CVMP relève qu'il n'existe pas de limite maximale de résidus pour la gentamicine pour les chevaux. Les autorisations de mise sur le marché des produits concernés par cette procédure de saisine sont supposées avoir été accordées par les autorités compétentes nationales sur la base de l'article 6, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE. L'interprétation de la législation de l'UE et l'examen de la conformité aux dispositions légales de l'article 6, paragraphe 3, de la directive, ne relèvent pas des attributions du comité et par conséquent, ces questions ne sont pas traitées dans l'évaluation de la procédure de saisine.

2. Examen des données disponibles

Actuellement, les médicaments vétérinaires injectables contenant de la gentamicine destinés aux chevaux sont autorisés dans l'UE dans de nombreuses indications, dont certaines sont très larges comme les infections des voies respiratoires, du tractus gastro-intestinal et génito-urinaire, provoquées par différents agents pathogènes cibles. Ceci est principalement dû à l'effet bactéricide rapide de la substance contre les bactéries à Gram négatif pour lesquelles les choix thérapeutiques disponibles sont limités, à sa stabilité chimique et sa synergie avec les bêta-lactamines. Les schémas posologiques approuvés varient largement et sont compris entre des doses de 2 à 10 mg/kg de poids corporel à des intervalles de 8 à 24 heures pendant 3 à 5 jours.

La plupart des produits injectables contenant de la gentamicine pour les chevaux ont été approuvés initialement dans les années 80 et 90 et (par rapport aux exigences actuelles) seules des données très limitées sont disponibles pour étayer les indications ou les schémas posologiques chez les chevaux.

Indications

Comme les données disponibles sont très limitées pour étayer les indications actuelles chez le cheval, le CVMP a principalement axé son examen sur l'évaluation de la littérature scientifique actuelle et sur les données relatives à la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Le comité en a conclu que la plupart des indications étendues actuelles ne seraient pas étayées par des données. Le manque de données et les preuves scientifiques limitées n'étayeraient qu'une indication étroite, c'est-à-dire «dans le traitement des infections des voies respiratoires inférieures chez les chevaux provoquées par des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles à la gentamicine.» Cette indication est cohérente avec le modèle de distribution de la gentamicine, principalement dans le liquide extracellulaire.

Le comité a estimé que pour toute autre indication des produits injectables contenant de la gentamicine pour les chevaux, les demandeurs/titulaires d'autorisation de mise sur le marché (TAMM) devraient soumettre des données appropriées, en suivant les exigences actualisées.

Schéma posologique

Seule une étude relevant d'une propriété exclusive a été fournie à l'appui du schéma posologique approuvé pour un produit inclus dans le champ d'application de cette saisine. Le CVMP a estimé que cette étude était d'une valeur limitée pour son évaluation. Tous les autres schémas posologiques semblent avoir été approuvés sur la base de rapports d'experts, de publications scientifiques et de

caractéristiques pharmacocinétiques/de pharmacodépendance (PC/PD). De plus, la gentamicine est connue pour être l'un des aminosides les plus néphrotoxiques, avec une marge de sécurité très étroite, ce qui est particulièrement préoccupant chez les jeunes animaux, c'est-à-dire les poulains. Cependant, aucune étude sur l'innocuité chez l'animal cible utilisant un plan d'étude scientifique démontré, comme recommandé dans la ligne directrice 43¹ de la VICH sur l'innocuité chez l'animal cible, n'a été menée pour aborder les schémas posologiques et les voies d'administration autorisés chez les chevaux adultes et les poulains, à l'égard notamment de la néphrotoxicité induite par la gentamicine. Le groupe de travail du CVMP sur les antimicrobiens (GTA) et le groupe de travail sur l'efficacité (GTE) ont été consultés sur plusieurs aspects d'un schéma posologique sans danger de la gentamicine chez les chevaux.

Sur la base de l'ensemble des preuves disponibles, le CVMP a estimé qu'une dose quotidienne unique de 6,6 mg de gentamicine/kg de poids corporel, administrée par voie intraveineuse, fournirait une dose efficace, en tenant compte des caractéristiques PC/PD souhaitées pour un antibiotique dépendant de la concentration, c'est-à-dire un rapport optimal entre la concentration sérique maximale (C_{max}) et la CIM de 8 à 10, et en supposant une CIM bactérienne $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. Le CVMP a estimé que cette dose était étayée par des expériences cliniques, en tenant compte du fait qu'une administration quotidienne unique permettrait de réduire le risque de néphrotoxicité chez les chevaux adultes (par comparaison à des administrations quotidiennes plus fréquentes) ainsi que le risque de concept théorique de résistance adaptative.

Le comité a dès lors conclu qu'une dose unique de 6,6 mg de gentamicine/kg de poids corporel administrée par voie intraveineuse une fois par jour pendant 3 à 5 jours consécutifs apporterait une dose efficace chez les chevaux adultes, lorsqu'elle est utilisée conformément au RCP.

Cependant, les poulains, en particulier nouveau-nés, ont été reconnus comme très différents des adultes tant sur le plan d'un schéma posologique efficace que de l'innocuité chez l'animal cible. La pharmacocinétique de la gentamicine change considérablement dans les deux premières semaines de la vie du poulain; les concentrations plasmatiques de la gentamicine sont plus difficiles à obtenir chez les poulains nouveau-nés et la gentamicine est retenue plus longtemps dans l'organisme, en particulier les reins, par rapport aux animaux adultes, ce qui entraîne une plus forte probabilité de néphrotoxicité induite par la gentamicine. L'innocuité chez l'animal cible des produits injectables à base de gentamicine pour les chevaux est considérée comme non prouvée pour une utilisation chez les poulains. Par conséquent, l'utilisation de ces produits chez les poulains n'est pas recommandée.

3. Évaluation bénéfique/risque

Actuellement, les médicaments vétérinaires injectables contenant de la gentamicine destinés aux chevaux sont autorisés dans l'UE dans diverses indications, dont certaines sont très larges comme les infections des voies respiratoires, du tractus gastro-intestinal et génito-urinaire, provoquées par différents agents pathogènes cibles. Les schémas posologiques approuvés varient considérablement et sont compris entre des doses de 2 à 10 mg/kg de poids corporel à des intervalles de 8 à 24 heures pendant 3 à 5 jours.

Seules des données très limitées sont disponibles pour étayer l'éventail d'indications et de schémas posologiques et il a été demandé au CVMP d'examiner les données disponibles et de recommander des indications justifiées scientifiquement et un schéma posologique efficace et sans danger chez les chevaux.

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

Évaluation des bénéfices

La gentamicine est utilisée pour les traitements de premier et deuxième choix dans diverses situations cliniques chez les chevaux. Ceci est principalement dû à son effet bactéricide rapide contre les bactéries à Gram négatif, à sa stabilité chimique et à sa synergie avec les bêta-lactamines.

En outre, les choix disponibles sont limités dans le traitement des infections à Gram négatif chez les chevaux, et l'expérience clinique a montré que la gentamicine est efficace chez le cheval adulte à une dose quotidienne unique de 6,6 mg/kg de poids corporel (par voie intraveineuse) pendant 3 à 5 jours.

Les données disponibles pour étayer les indications actuellement approuvées sont insuffisantes. Le CVMP a estimé que le manque de données et les preuves scientifiques limitées n'étaient qu'une indication étroite, c'est-à-dire «dans le traitement des infections des voies respiratoires inférieures chez les chevaux provoquées par des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles à la gentamicine.»

Évaluation des risques

La néphrotoxicité est le principal risque pour l'animal cible pouvant être provoqué par la gentamicine à des doses thérapeutiques. Aucune étude sur la marge de sécurité des schémas posologiques actuellement approuvés n'a été soumise par les TMM ni n'a pu être identifiée dans la littérature scientifique. Le CVMP a recommandé un schéma posologique pour les chevaux adultes de 6,6 mg/kg une fois par jour pendant 3 à 5 jours, accompagné de mises en garde fermes dans les informations sur le produit sur le manque de données sur l'innocuité chez l'animal cible. La néphrotoxicité suscite en particulier des préoccupations s'agissant des poulains. Par conséquent, le CVMP estime qu'aucun schéma posologique ne doit être précisé pour les poulains, et que les schémas posologiques actuellement approuvés pour les poulains doivent être supprimés des informations sur le produit, en raison du manque de données sur l'innocuité chez l'animal cible, notamment en ce qui concerne la néphrotoxicité.

L'usage abusif des produits à base de gentamicine pourrait entraîner un risque accru du concept théorique de résistance adaptative.

Gestion des risques ou mesures d'atténuation

L'utilisation de ces produits a été limitée à une indication pour laquelle la gentamicine est considérée efficace sur la base des données et informations disponibles.

Un schéma posologique harmonisé est proposé pour les chevaux adultes, conforme aux caractéristiques PC/PD souhaitées pour un antibiotique dépendant de la concentration et reflétant les données disponibles chez les chevaux.

Des phrases de mise en garde et des conseils pour une utilisation sûre ont été inclus dans les informations sur le produit. Ils rappellent le manque de données sur l'innocuité pour l'animal cible chez les chevaux et les poulains.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque pour les médicaments vétérinaires injectables contenant de la gentamicine destinés aux chevaux était positif pour l'indication suivante:

«dans le traitement des infections des voies respiratoires inférieures chez les chevaux provoquées par des bactéries à Gram négatif sensibles à la gentamicine.»

Le CVMP a également estimé que le rapport bénéfice/risque pour les médicaments vétérinaires injectables contenant de la gentamicine destinés aux chevaux était positif lorsque la posologie est modifiée comme suit pour les chevaux adultes (avec des mises en garde appropriées et des conseils sur la posologie):

«une dose unique de 6,6 mg de gentamicine/kg de poids corporel administrée par voie intraveineuse une fois par jour pendant 3 à 5 jours consécutifs.

Afin d'assurer une posologie correcte, le poids corporel doit être déterminé aussi précisément que possible pour éviter un sous-dosage ou un surdosage. Le schéma posologique ne doit pas être dépassé.»

Le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque pour les médicaments vétérinaires injectables contenant de la gentamicine destinés aux chevaux était négatif pour une utilisation chez le poulain. Par conséquent, l'utilisation de ces produits chez les poulains n'est pas recommandée.

Motifs de la modification des résumés des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et des notices

Considérant ce qui suit:

- sur la base des données disponibles, le CVMP a estimé que l'indication visée à l'annexe III est justifiée;
- sur la base des données disponibles, le CVMP a estimé que le schéma posologique doit être modifié comme décrit à l'annexe III;
- sur la base des données disponibles, le CVMP a estimé que toutes les autres indications et tous les autres schémas posologiques chez les chevaux doivent être supprimés des informations sur le produit;
- le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque global est positif pour les médicaments vétérinaires (voir annexe I), sous réserve de la modification des informations sur le produit;

Le CVMP recommande la modification des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires contenant de la gentamicine présentés sous forme de solutions injectables destinées aux chevaux, afin de modifier les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les notices, comme indiqué à l'annexe III.

ANNEXE III

Modifications dans les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé des caractéristiques du produit

En ce qui concerne les espèces cibles déjà approuvées (chevaux), la formulation ci-dessous doit être utilisée:

4.1. Espèces cibles

Chevaux (non producteurs d'aliments).

4.2. Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles

Dans le traitement des infections des voies respiratoires inférieures chez les chevaux provoquées par des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles à la gentamicine.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser dans les cas connus de dysfonctionnement rénal.

Ne pas utiliser dans les cas d'hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.

Ne pas dépasser le schéma posologique proposé.

4.5. Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Chevaux:

La gentamicine est bien connue pour induire une néphrotoxicité, même à des doses thérapeutiques. Il existe aussi des cas isolés d'ototoxicité de la gentamicine. Aucune marge de sécurité n'a été établie dans le cadre du schéma posologique approuvé. De ce fait, la gentamicine présente une marge de sécurité étroite. Le produit doit donc être utilisé en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque réalisée par le chirurgien vétérinaire responsable de chaque cheval, en tenant compte des autres solutions thérapeutiques disponibles.

Afin de réduire le risque néphrotoxique, une hydratation adéquate des animaux traités doit être assurée, et un traitement liquidien doit être instauré, le cas échéant.

Une surveillance étroite des chevaux traités par la gentamicine est fortement recommandée. Cette surveillance comprend l'évaluation des paramètres rénaux pertinents dans le sang (par ex. créatinine et urée) et l'analyse d'urine (par ex. rapport gamma glutamyl transférase/créatinine). Une surveillance thérapeutique de la concentration sanguine en gentamicine est également recommandée en raison des variations connues chez chaque animal du rapport pointe-creux des concentrations plasmatiques de gentamicine. Lorsqu'une surveillance sanguine est disponible, les concentrations plasmatiques cibles maximales de gentamicine doivent être d'environ 16–20 µg/ml.

Des précautions particulières s'imposent lors de l'administration de gentamicine avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques (contenant par ex. des AINS, du furosémide et autres aminosides).

L'innocuité de la gentamicine n'a pas été établie chez les poulains et il existe un manque de connaissances sur les effets additionnels de la gentamicine sur les reins des poulains, en particulier les nouveau-nés. Les connaissances actuelles semblent indiquer que les poulains, en particulier les nouveau-nés, présentent un risque plus grand de néphrotoxicité induite par la gentamicine que les adultes. La différence entre les reins des poulains nouveau-nés et ceux des adultes est une élimination plus lente de la gentamicine chez les poulains. Ainsi, aucune marge de sécurité n'a été établie chez les poulains nouveau-nés. En conséquence, il n'est pas recommandé d'utiliser ce produit chez les poulains. Chaque fois que cela est possible, l'utilisation du produit doit être basée sur un test de sensibilité de la bactérie isolée chez l'animal. La gentamicine est un antimicrobien bactéricide à Gram négatif à spectre étroit, sans effets sur les bactéries anaérobies et les mycoplasmes. La gentamicine ne pénètre pas de manière intracellulaire ni dans les abcès. La gentamicine est désactivée en présence de débris inflammatoires, dans les environnements pauvres en oxygène et à pH faible.

Le schéma posologique ne doit pas être dépassé. Une utilisation du produit s'éloignant des instructions données dans le RCP augmente le risque de néphrotoxicité et peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la gentamicine.

Une attention supplémentaire est de mise si la gentamicine est utilisée chez des chevaux âgés ou atteints de fièvre, d'endotoxémie, de septicémie et de déshydratation.

4.7. Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte

L'innocuité chez les juments gravides est inconnue. Cependant, des études sur des animaux de laboratoire ont montré des signes de néphrotoxicité fœtale. L'utilisation doit être basée uniquement sur l'évaluation bénéfice/risque réalisée par le vétérinaire responsable.

4.9. Quantités à administrer et voie d'administration

Chevaux:

Administration par voie intraveineuse.

Une dose unique de 6,6 mg/kg de poids corporel administrée par voie intraveineuse une fois par jour pendant 3 à 5 jours consécutifs.

Pour garantir une posologie correcte, le poids corporel doit être déterminé aussi précisément que possible afin d'éviter une posologie excessive ou insuffisante. Le schéma posologique ne doit pas être dépassé.

L'utilisation de gentamicine chez les poulains et les nouveau-nés n'est pas recommandée.

4.11. Temps d'attente

Non autorisé chez les chevaux producteurs de viande ou de lait pour la consommation humaine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens pour usage systémique, gentamicine.

Code ATCvet: QJ01GB03

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le sulfate de gentamicine présente des caractéristiques de destruction bactérienne dépendante de la concentration. Le taux de destruction augmente lorsque la concentration de gentamicine dépasse la concentration minimale (CIM) pour un agent pathogène à Gram négatif donné, avec un rapport optimal entre concentration sérique maximale (C_{max}) et CIM de 8 à 10.

Le sulfate de gentamicine a une action bactéricide en se liant de manière irréversible aux sous-unités ribosomiques 30S et agit par l'intermédiaire de deux mécanismes différents. Dans l'un des mécanismes, la gentamicine peut interférer avec la polymérisation et l'élongation correctes des acides aminés. Ce mécanisme se produit à des concentrations élevées. L'autre mécanisme prédomine à de faibles concentrations: les codons d'acides aminés sont mal lus par l'ARNt et la relecture est altérée. Cela entraîne un séquençage incorrect des acides aminés et des protéines anormales.

La substance est hautement polaire, hydrophile et le transport semble être un processus actif étroitement lié au transport d'électrons, à la phosphorylation oxydante et aux quinones respiratoires de la membrane cellulaire. La gentamicine est principalement distribuée à l'intérieur des liquides extracellulaires. La gentamicine ne passe pas dans le liquide cébrospinal.

La gentamicine est plutôt considérée comme un antimicrobien bactéricide à Gram négatif à spectre étroit (par ex. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). La gentamicine n'a pas d'effets sur les bactéries anaérobies et les mycoplasmes. La gentamicine ne pénètre pas de manière intracellulaire ni dans les abcès. La gentamicine est désactivée en présence de débris inflammatoires, dans les environnements pauvres en oxygène et à pH faible. La gentamicine est éliminée sans modification par les reins à travers la filtration glomérulaire, à raison de 85–95 % de la dose.

Il existe plusieurs mécanismes par lesquels différentes souches de bactéries ont développé une résistance contre les aminosides comme la gentamicine. La modification enzymatique est le type le

plus courant de résistance aux aminosides. Plus de 50 enzymes différentes ont été identifiées. La modification enzymatique entraîne une résistance de haut niveau. Les gènes codant pour les enzymes qui modifient les aminosides se trouvent généralement sur les plasmides et les transposons.

Il existe trois types d'enzymes qui altèrent les aminosides:

1. Les N-Acétyltransférases (AAC) catalysent l'acétylation acétyl-CoA-dépendante d'un groupement amino.
2. Les O-Adényltransférases (ANT) catalysent l'adénylation ATP-dépendante d'un groupe hydroxyle
3. Les O-Phosphotransférases (APH) catalysent la phosphorylation ATP-dépendante d'un groupe hydroxyle

Deux autres mécanismes de résistance existent: les mutations ribosomiques du site de liaison des aminosides, la sous-unité 30S, ainsi que les bactéries qui diminuent la perméabilité aux aminosides.

Étiquetage:

En ce qui concerne les espèces cibles déjà approuvées (chevaux), la formulation ci-dessous doit être utilisée:

5. ESPÈCES CIBLES

Chevaux (non producteurs d'aliments).

8. TEMPS D'ATTENTE

Non autorisé chez les chevaux producteurs de viande ou de lait pour la consommation humaine.

Notice:

En ce qui concerne les espèces cibles déjà approuvées (chevaux), la formulation ci-dessous doit être utilisée:

4. INDICATIONS

Traitement des infections des voies respiratoires inférieures chez les chevaux provoquées par des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles à la gentamicine.

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser dans les cas connus de dysfonctionnement rénal.

Ne pas utiliser dans les cas d'hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.

Ne pas dépasser le schéma posologique proposé.

7. ESPÈCES CIBLES

Chevaux (non producteurs d'aliments).

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

Chevaux:

Administration par voie intraveineuse.

Une dose unique de 6,6 mg/kg de poids corporel administrée par voie intraveineuse une fois par jour pendant 3 à 5 jours consécutifs.

Pour garantir une posologie correcte, le poids corporel doit être déterminé aussi précisément que possible afin d'éviter une posologie excessive ou insuffisante. Le schéma posologique ne doit pas être dépassé.

L'utilisation de gentamicine chez les poulains et les nouveau-nés n'est pas recommandée.

10. TEMPS D'ATTENTE

Non autorisé chez les chevaux producteurs de viande ou de lait pour la consommation humaine.

12. MISES EN GARDES PARTICULIÈRES

Précautions particulières d'emploi chez l'animal:

Chevaux:

La gentamicine est bien connue pour induire une néphrotoxicité, même à des doses thérapeutiques. Il existe aussi des cas isolés d'ototoxicité de la gentamicine. Aucune marge de sécurité n'a été établie dans le cadre du schéma posologique approuvé. De ce fait, la gentamicine présente une marge de sécurité étroite. Le produit doit donc être utilisé en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque réalisée par le chirurgien vétérinaire responsable de chaque cheval, en tenant compte des autres solutions thérapeutiques disponibles.

Afin de réduire le risque néphrotoxique, une hydratation adéquate des animaux traités doit être assurée, et un traitement liquidien doit être instauré, le cas échéant.

Une surveillance étroite des chevaux traités par la gentamicine est fortement recommandée. Cette surveillance comprend l'évaluation des paramètres rénaux pertinents dans le sang (par ex. créatinine et urée) et l'analyse d'urine (par ex. rapport gamma glutamyl transférase/créatinine). Une surveillance thérapeutique de la concentration sanguine en gentamicine est également recommandée en raison des variations connues chez chaque animal du rapport pointe-creux des concentrations plasmatiques de gentamicine. Lorsqu'une surveillance sanguine est disponible, les concentrations plasmatiques cibles maximales de gentamicine doivent être d'environ 16–20 µg/ml.

Des précautions particulières s'imposent lors de l'administration de gentamicine avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques (contenant par ex. des AINS, du furosémide et autres aminosides).

L'innocuité de la gentamicine n'a pas été établie chez les poulains et il existe un manque de connaissances sur les effets additionnels de la gentamicine sur les reins des poulains, en particulier les nouveau-nés. Les connaissances actuelles semblent indiquer que les poulains, en particulier les nouveau-nés, présentent un risque plus grand de néphrotoxicité induite par la gentamicine que les adultes. La différence entre les reins des poulains nouveau-nés et ceux des adultes est une élimination plus lente de la gentamicine chez les poulains. Ainsi, aucune marge de sécurité n'a été établie chez les poulains nouveau-nés. En conséquence, il n'est pas recommandé d'utiliser ce produit chez les poulains. Chaque fois que cela est possible, l'utilisation du produit doit être basée sur un test de sensibilité de la bactérie isolée chez l'animal. La gentamicine est un antimicrobien bactéricide à Gram négatif à spectre étroit, sans effets sur les bactéries anaérobies et les mycoplasmes. La gentamicine ne pénètre pas de manière intracellulaire ni dans les abcès. La gentamicine est désactivée en présence de débris inflammatoires, dans les environnements pauvres en oxygène et à pH faible.

Le schéma posologique ne doit pas être dépassé. Une utilisation du produit s'éloignant des instructions données dans le RCP augmente le risque de néphrotoxicité et peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la gentamicine.

Une attention supplémentaire est conseillée si la gentamicine est utilisée chez des chevaux âgés ou atteints de fièvre, d'endotoxémie, de septicémie et de déshydratation.

Gravidité:

L'innocuité chez les chevaux gravides est inconnue. Cependant, des études sur des animaux de laboratoire ont montré des signes de néphrotoxicité fœtale. Utiliser uniquement en fonction de l'évaluation bénéfice/risque réalisée par le vétérinaire responsable.