

## **Anexo I**

**Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo e requerentes/titulares da autorização de introdução no mercado nos Estados-Membros**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Áustria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Áustria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solução injetável	Cavalos, poldros, bovinos, vitelos, porcos, cães, gatos
Bélgica	EMDOKA bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Solução injetável	Cavalos, bovinos, porcos, cães e gatos
Bélgica	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solução injetável	Cavalos (não destinados à produção de alimentos)
Croácia	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croácia	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, cavalos (não destinados à produção de alimentos), porcos, cães e gatos
Croácia	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croácia	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, porcos, cavalos, cães, gatos
República Checa	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Itália	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Solução injetável	Vitelos, poldros e leitões com um mês de idade

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Dinamarca	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Solução injetável	Cavalos
Estónia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Estónia	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, cavalos, suínos
Alemanha	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Alemanha	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, porcos, cavalos declarados como não destinados a abate para consumo humano, gatos, cães
Alemanha	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Alemanha	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, porcos, cavalos declarados como não destinados a abate para consumo humano, gatos, cães
Alemanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemanha	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, porcos, cavalos declarados como não destinados a abate para consumo humano, gatos, cães

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Alemanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemanha	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, porcos, cavalos declarados como não destinados a abate para consumo humano, gatos, cães
Alemanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemanha	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, porcos, cavalos declarados como não destinados a abate para consumo humano, gatos, cães
Alemanha	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Alemanha	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, porcos, cavalos declarados como não destinados a abate para consumo humano, gatos, cães
Islândia	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Solução injetável	Cavalos
Irlanda	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solução injetável	Cavalos declarados como não destinados a abate para consumo humano.

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Letónia	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Alemanha	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solução injetável	Gatos, bovinos, cães, cavalos
Letónia	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgária	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solução injetável	Porcos, gatos, bovinos, cães, cavalos
Letónia	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Bélgica	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solução injetável	Porcos, bovinos, cães, cavalos
Letónia	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Alemanha	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Solução injetável	Porcos, gatos, bovinos, cães, cavalos
Lituânia	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Alemanha	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solução injetável	Gatos, cães, bovinos, porcos, cavalos
Lituânia	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Alemanha	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Solução injetável	Cavalos, poldros, bovinos, vitelos, porcos, leitões, leitões desmamados, cães e gatos

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Lituânia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Países Baixos	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, vitelos, porcos, leitões, cavalos, gatos e cães.
Lituânia	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49- 57 24010, León Espanha	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkliams, galvijams, kiaulėms, šunims ir katėms	Gentamicin	40 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, equinos, porcos, cães e gatos
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Espanha	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Solução injetável	Cães, gatos, porcos, leitões, bovinos, vitelos, cavalos
Portugal	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, cavalos, cães e gatos
Eslováquia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Itália	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Solução injetável	Poldros, vitelos, crias em aleitamento- primeiro mês de vida
Espanha	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Espanha	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solução injetável	Cavalos não destinados à produção de alimentos, bovinos, cães e gatos

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Espanha	SUPER S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Espanha	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Solução injetável	Cavalos não destinados à produção de alimentos, bovinos, cães e gatos
Espanha	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Espanha	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solução injetável	Cavalos não destinados à produção de alimentos, bovinos, cães e gatos
Espanha	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solução injetável	Cavalos (não destinados à produção de alimentos).
Espanha	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Espanha	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solução injetável	Cavalos não destinados à produção de alimentos, bovinos, cães e gatos
Espanha	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Espanha	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solução injetável	Cavalos não destinados à produção de alimentos, bovinos, cães e gatos

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Espanha	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Espanha	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Solução injetável	Equinos não destinados ao consumo humano, cães, gatos
Espanha	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Espanha	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Solução injetável	Cavalos, bovinos, cães e gatos
Espanha	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Espanha	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solução injetável	Cavalos não destinados à produção de alimentos, bovinos, cães e gatos
Espanha	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Espanha	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Solução injetável	Cavalos não destinados à produção de alimentos, bovinos, cães e gatos
Espanha	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Espanha	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solução injetável	Cavalos não destinados à produção de alimentos, bovinos, cães e gatos



<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Espanha	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Espanha	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solução injetável	Cavalos não destinados à produção de alimentos, bovinos, porcos, cães e gatos
Espanha	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Espanha	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solução injetável	Cavalos não destinados à produção de alimentos, bovinos e porcos
Espanha	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Espanha	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solução injetável	Bovinos (vitelos até 250 kg), suínos (leitões), equinos não destinados ao consumo humano, cães e gatos
Espanha	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Espanha	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solução injetável	Cavalos não destinados à produção de alimentos, bovinos, cães e gatos
Suécia	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Solução injetável	Cavalos

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>
Reino Unido	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Solução injetável	Cavalos (não destinados à produção de alimentos)

## **Anexo II**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos resumos das características do medicamento, da rotulagem e dos folhetos informativos**

# **Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários contendo gentamicina apresentados na forma de soluções injetáveis para administração em cavalos (ver Anexo I)**

## **1. Introdução**

A gentamicina é um antibiótico aminoglicosídeo que se destina ao tratamento de várias infeções bacterianas. É normalmente utilizada sob a forma de sal sulfato. Em medicina veterinária, a gentamicina é principalmente utilizada na forma de solução injetável para administração em porcos, bovinos e cavalos e na forma de solução oral para aves de capoeira. É também utilizada em medicina humana, geralmente na forma de solução injetável para administração intramuscular. Está atualmente incluída na lista de medicamentos essenciais para uso humano da Organização Mundial de Saúde (OMS).

A Dinamarca, na qualidade de Estado-Membro envolvido num procedimento de reconhecimento mútuo (PRM), submeteu um pedido para o medicamento Genta Equine 10% solução injetável para cavalos, contendo gentamicina como substância ativa, nos termos do n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, isto é, um pedido de autorização para um medicamento genérico. O medicamento de referência é o Gentaject 10% solução injetável para cavalos, autorizado na Irlanda desde 1988 (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Dado que o medicamento de referência se encontra apenas autorizado na Irlanda, foi aplicado o conceito de medicamento de referência europeu neste PRM. Durante este PRM, a Dinamarca referiu que o medicamento original e o medicamento genérico tinham indicações e regimes posológicos diferentes.

A dose aprovada relativamente baixa e os agentes patogénicos alvo do Gentaject 10% solução injetável fundamentaram as preocupações expressas pela Dinamarca, sobre se existiam dados adequados que comprovassem as indicações e o regime posológico propostos para este medicamento, tendo em conta as evidências publicadas recentemente na literatura científica. Foi questionado se o medicamento seria eficaz para essas indicações e se as doses baixas aprovadas poderiam, pelo contrário, aumentar a resistência das bactérias equinas à gentamicina. Além disso, as doses mais elevadas aprovadas (p. ex., Genta Equine 10% solução injetável) podem constituir uma ameaça à segurança das espécies-alvo devido aos efeitos nefrotóxicos conhecidos da gentamicina. Assim, a utilização destes produtos pode representar um grave risco para a saúde dos animais devido à ausência de eficácia e a questões de segurança nas espécies-alvo. Além disso, o desenvolvimento de resistência antimicrobiana à gentamicina pode representar um risco grave, tanto para a saúde humana como para a saúde animal.

Ficou entendido que as indicações não diziam respeito unicamente a esses dois produtos e que existem diferentes doses aprovadas de outros medicamentos veterinários injetáveis contendo gentamicina destinados à administração em cavalos autorizados na UE, pelo que as preocupações e considerações também se aplicam a esses produtos.

Por conseguinte, a 14 de fevereiro de 2014, a Dinamarca apresentou à Agência Europeia de Medicamentos (“a Agência”) uma notificação de consulta ao abrigo do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE, para todos os medicamentos veterinários contendo gentamicina apresentados na forma de soluções injetáveis para administração em cavalos. Foi solicitado ao Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) que harmonizasse a(s) indicação(ões) e os regimes posológicos dos medicamentos em causa, tendo em consideração os dados disponíveis, em especial no que se refere à segurança das espécies-alvo.

Os procedimentos de consulta ao abrigo do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE requerem que seja submetida uma questão claramente definida à consideração do Comité. O CVMP refere que, ao abrigo do artigo 36.º da Diretiva, é sua obrigação analisar o assunto em questão e emitir um parecer fundamentado no prazo adequado. O âmbito dos procedimentos de consulta é limitado à avaliação da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos veterinários. Assim, foram consideradas apenas as questões científicas submetidas ao CVMP na notificação de consulta, que são apresentadas em seguida.

O CVMP refere que não existe limite máximo de resíduos (MRL) para a gentamicina em cavalos. Assume-se que as autorizações de introdução no mercado dos medicamentos incluídos neste procedimento de consulta foram concedidas pelas autoridades nacionais competentes com base no n.º 3 do artigo 6.º da Diretiva 2001/82/EC. A interpretação da legislação da UE e as considerações sobre o cumprimento das disposições legais previstas no n.º 3 do artigo 6.º da Diretiva não são da competência do Comité, pelo que estas questões não são analisadas no âmbito da avaliação do processo de consulta.

## **2. Discussão dos dados disponíveis**

Os medicamentos veterinários injetáveis contendo gentamicina para administração em cavalos, atualmente disponíveis, estão autorizados na UE com várias indicações, incluindo indicações gerais como as infeções do trato respiratório, gastrointestinal e geniturinário, provocadas por vários agentes patogénicos suscetíveis. Estas indicações devem-se principalmente ao rápido efeito bactericida da gentamicina contra bactérias Gram-negativas, contra as quais existem poucas opções de tratamento disponíveis, à sua estabilidade química e à sua sinergia com antibióticos beta-lactâmicos. Os regimes posológicos aprovados são bastante variáveis, com doses que podem variar entre 2-10 mg/kg de peso corporal administradas em intervalos de 8-24 horas, a longo de 3-5 dias.

A maioria dos medicamentos injetáveis para cavalos contendo gentamicina foram inicialmente aprovados nos anos 80 e 90, e (comparativamente aos requisitos atuais) os dados disponíveis que fundamentam as indicações ou os regimes posológicos para os cavalos são muito limitados.

### ***Indicações***

Considerando que os dados disponíveis que fundamentam as indicações atuais para a utilização do medicamento em cavalos são muito limitados, o CVMP centrou a sua revisão principalmente na avaliação da literatura científica atual e nos dados sobre a concentração inibitória mínima (CIM).

O Comité concluiu que não era possível fundamentar a maioria das indicações gerais atuais deste medicamento com base nos dados existentes. Dada a ausência de dados disponíveis, a evidência científica limitada existente permite fundamentar apenas uma indicação restrita, tal como o "Tratamento de infeções do trato respiratório inferior em cavalos, provocadas por bactérias Gram-negativas aeróbias suscetíveis à gentamicina." Esta indicação é compatível com o padrão de distribuição da gentamicina, que se distribui principalmente no fluido extracelular.

O Comité considerou que para quaisquer outras indicações de produtos injetáveis contendo gentamicina para administração em cavalos, os requerentes/titulares das autorizações de introdução no mercado (titulares das AIM) teriam de submeter dados adequados, em conformidade com os requisitos atuais em vigor.

### ***Regime posológico***

Foi apenas fornecido um estudo realizado por uma empresa para fundamentar o regime posológico aprovado para um dos medicamentos incluídos no âmbito desta consulta. O CVMP considerou que este

estudo tinha um valor limitado para efeitos da sua avaliação. Todos os outros regimes posológicos parecem ter sido aprovados com base em relatórios especializados, publicações científicas e características farmacocinéticas e farmacodinâmicas (PK/PD) do medicamento. Além disso, a gentamicina é conhecida como um dos aminoglicosídeos mais nefrotóxicos, com uma margem de segurança muito estreita, o que é especialmente preocupante em animais jovens, isto é, nos poldros. Contudo, não foram conduzidos estudos de segurança, com um desenho científico devidamente fundamentado, nas espécies-alvo, tal como é recomendado nas orientações da Conferência Internacional para a Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos Veterinários (orientação 43<sup>1</sup>), incluindo a avaliação dos regimes posológicos e das vias de administração autorizadas em cavalos adultos e poldros, especialmente dirigida para a nefrotoxicidade induzida pela gentamicina. O grupo de trabalho “Antimicrobianos” (AWP) e o grupo de trabalho “Eficácia” (EWP) do CVMP foram consultados relativamente a vários aspetos a considerar no estabelecimento de um regime posológico seguro para a gentamicina em cavalos.

Com base em todas as evidências disponíveis, o CVMP considerou que uma dose única diária de 6,6 mg de gentamicina/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa, constituiria uma dose eficaz, tendo em conta as características PK/PD desejadas para um antibiótico cuja ação é dependente da concentração, ou seja, a otimização da razão concentração máxima sérica ( $C_{max}$ )/CIM para valores entre 8 e 10, assumindo uma CIM bacteriana  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ . O CVMP considerou que essa dose era fundamentada pelos resultados da experimentação clínica, tendo em conta que uma administração única diária reduziria o risco de nefrotoxicidade em cavalos adultos (em comparação com administrações diárias mais frequentes), bem como o risco teórico de resistência adaptativa.

Por conseguinte, o Comité concluiu que uma dose única de 6,6 mg de gentamicina/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa, uma vez por dia, durante 3-5 dias consecutivos, constituiria uma dose eficaz para cavalos adultos, se o medicamento for utilizado de acordo com as indicações do RCM.

No entanto, foi reconhecido que os poldros, principalmente os recém-nascidos, eram significativamente diferentes dos cavalos adultos, quer em termos de eficácia do regime posológico quer em termos de segurança na espécie-alvo. A farmacocinética da gentamicina sofre alterações consideráveis ao longo das 2 primeiras semanas de vida de um poldro — em comparação com os cavalos adultos, é mais difícil conseguir concentrações plasmáticas de gentamicina em poldros recém-nascidos e a gentamicina fica retida no seu organismo durante mais tempo, principalmente ao nível dos rins, aumentando a probabilidade de efeitos nefrotóxicos induzidos pela gentamicina. Não se considera que a segurança dos medicamentos injetáveis contendo gentamicina para administração em cavalos esteja comprovada para a utilização em poldros. Assim, não se recomenda a utilização destes produtos em poldros.

### **3. Avaliação risco-benefício**

Os medicamentos veterinários injetáveis contendo gentamicina para administração em cavalos, atualmente disponíveis, estão autorizados na UE com várias indicações, incluindo indicações gerais como as infeções do trato respiratório, gastrointestinal e geniturinário, provocadas por vários agentes patogénicos suscetíveis. Os regimes posológicos aprovados são bastante variáveis, com doses que podem variar entre 2-10 mg/kg de peso corporal administradas em intervalos de 8-24 horas, a longo de 3-5 dias.

Os dados disponíveis que fundamentam o espectro de indicações e os regimes posológicos aprovados para a gentamicina são limitados e foi solicitado ao CVMP que revisse os dados disponíveis e que

---

<sup>1</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004361.pdf)

emitisse recomendações em termos de indicações e de posologia segura e eficaz para cavalos, com base em evidências científicas.

### **Avaliação dos benefícios**

A gentamicina é utilizada como tratamento de primeira ou de segunda linha em cavalos para várias situações clínicas. Esta utilização deve-se principalmente ao seu rápido efeito bactericida contra bactérias Gram-negativas, à sua estabilidade química e à sua sinergia com antibióticos beta-lactâmicos.

Além disso, as escolhas disponíveis para o tratamento de infeções provocadas por bactérias Gram-negativas em cavalos são limitadas e a experiência clínica demonstrou que a gentamicina é eficaz em cavalos adultos, numa dose única diária de 6,6 mg/kg de peso corporal (por via intravenosa) durante 3–5 dias.

Os dados disponíveis são insuficientes para fundamentar as indicações atualmente aprovadas para a gentamicina. O CVMP considerou que, dada a ausência de dados disponíveis, a evidência científica limitada existente permite fundamentar apenas uma indicação restrita, tal como “Tratamento de infeções do trato respiratório inferior em cavalos, provocadas por bactérias Gram-negativas aeróbias suscetíveis à gentamicina.”

### **Avaliação dos riscos**

A nefrotoxicidade é o principal risco da gentamicina para a espécie-alvo, podendo ocorrer mesmo quando são administradas doses terapêuticas. Os titulares da AIM não submeteram estudos sobre as margens de segurança dos regimes posológicos atualmente aprovados, nem foi possível identificar este tipo de estudos na literatura científica. O CVMP recomendou um regime posológico de 6,6 mg/kg, uma vez por dia, durante 3-5 dias para cavalos adultos, acompanhado de fortes advertências nas informações do medicamento sobre a ausência de dados relativos à segurança na espécie-alvo. A nefrotoxicidade é um risco especialmente preocupante nos poldros. Por conseguinte, o CVMP considera que não deve existir indicação de um regime posológico específico para os poldros, e que os regimes posológicos atualmente aprovados para os poldros devem ser eliminados das informações do medicamento, devido à ausência de dados relativos à segurança na espécie-alvo, especialmente no que se refere à nefrotoxicidade.

A utilização excessiva de produtos contendo gentamicina pode originar um aumento do risco teórico de resistência adaptativa.

### **Gestão dos riscos ou medidas para a minimização dos riscos**

A utilização destes produtos foi limitada a uma indicação para a qual a gentamicina é considerada eficaz, com base nos dados e nas informações disponíveis.

Foi proposto um regime posológico harmonizado para cavalos adultos, que está de acordo com as características PK/PD desejadas para um antibiótico cuja ação é dependente da concentração e que reflete os dados disponíveis para cavalos.

Foram incluídas advertências e conselhos para uma utilização segura nas informações do medicamento, que refletem a ausência de dados relativos à segurança nas espécies-alvo, em cavalos e poldros.

### **Avaliação da relação risco-benefício**

O CVMP considerou positiva a relação risco-benefício dos medicamentos veterinários injetáveis contendo gentamicina para cavalos, com a seguinte indicação:

“Tratamento de infeções do trato respiratório inferior em cavalos, provocadas por bactérias Gram-negativas aeróbias suscetíveis à gentamicina.”

O CVMP considerou igualmente positiva a relação risco-benefício dos medicamentos veterinários injetáveis contendo gentamicina para cavalos, se a posologia para os cavalos adultos (além das advertências adequadas e dosagens aconselhadas) for alterada para:

“Dose única de 6,6 mg de gentamicina/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa, uma vez por dia, durante 3–5 dias consecutivos.

A fim de assegurar uma dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado o mais rigorosamente possível para evitar o risco de subdosagem ou de sobredosagem. O regime posológico indicado não deve ser excedido.”

O CVMP considerou negativa a relação risco-benefício dos medicamentos veterinários injetáveis contendo gentamicina para cavalos, para utilização em poldros. Assim, não se recomenda a utilização destes produtos em poldros.

## **Fundamentos para a alteração dos resumos das características do medicamento, da rotulagem e dos folhetos informativos**

Considerando que:

- com base nos dados disponíveis, o CVMP considerou que a indicação, tal como é descrita no Anexo III, era justificada;
- com base nos dados disponíveis, o CVMP considerou que o regime posológico deve ser alterado, de acordo com o descrito no Anexo III;
- com base nos dados disponíveis, o CVMP considerou que todas as outras indicações e regimes posológicos para cavalos devem ser eliminados das informações do medicamento;
- o CVMP considerou que a relação risco-benefício é globalmente positiva para os medicamentos veterinários (ver anexo I), desde que sejam feitas as alterações nas informações do medicamento;

o CVMP recomendou a introdução de alterações aos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos veterinários contendo gentamicina apresentados na forma de soluções injetáveis para administração em cavalos, a fim de alterar os resumos das características do medicamento, a rotulagem e os folhetos informativos, tal como é estabelecido no Anexo III.



## **Anexo III**

**Alteração às secções relevantes dos resumos das características do medicamento, da rotulagem e dos folhetos informativos**

## Resumo das características do medicamento

Relativamente à espécie-alvo já aprovada, cavalos, deve ser utilizada a seguinte redação:

### 4.1. Espécie(s)-alvo

Cavalos (não destinados à produção de alimentos).

### 4.2. Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento de infeções do trato respiratório inferior em cavalos, provocadas por bactérias Gram-negativas aeróbias suscetíveis à gentamicina.

### 4.3. Contraindicações

Não utilizar em caso de disfunção renal conhecida.

Não utilizar em caso de hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Não exceder o regime posológico recomendado.

### 4.5. Precauções especiais de utilização

#### Precauções especiais para utilização em animais

Cavalos:

Sabe-se que a gentamicina induz nefrotoxicidade, mesmo em doses terapêuticas. Existem também notificações de casos isolados de ototoxicidade com a gentamicina. Não foi estabelecida uma margem de segurança para o regime posológico aprovado. Como tal, a gentamicina tem uma estreita margem de segurança. O produto deve, por isso, ser utilizado apenas pelo médico veterinário responsável, com base na avaliação risco-benefício para cada cavalo individualmente, tendo em conta outros tratamentos alternativos disponíveis.

A fim de reduzir o risco de nefrotoxicidade, deve ser assegurada a hidratação adequada dos animais em tratamento, e, se necessário, deve ser iniciada uma terapia de reposição de líquidos.

Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos cavalos em tratamento com a gentamicina. Esta monitorização inclui uma avaliação dos parâmetros renais relevantes no sangue (como a creatinina e a ureia) e análises à urina (como a determinação da razão gama glutamiltransferase/creatinina).

Também se recomenda a monitorização das concentrações de gentamicina no sangue, já que se sabe que as concentrações plasmáticas máxima e mínima de gentamicina podem variar para cada animal individualmente. Se estiverem disponíveis análises ao sangue para monitorização, as concentrações plasmáticas máximas alvo da gentamicina devem ser de aproximadamente 16–20 µg/ml.

É necessária especial atenção à administração concomitante de gentamicina e outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos (contendo, por exemplo, anti-inflamatórios não esteroides, furosemida e outros aminoglicosídeos).

Não foi estabelecida a segurança da gentamicina em poldros e não se conhecem os outros efeitos da gentamicina a nível renal nos poldros, especialmente em recém-nascidos. Os conhecimentos atuais sugerem que os poldros, especialmente os recém-nascidos, apresentam um maior risco de nefrotoxicidade induzida pela gentamicina em comparação com os animais adultos. As diferenças entre os rins dos poldros recém-nascidos e os dos animais adultos incluem uma depuração mais lenta da gentamicina nos poldros. Como tal, não foi estabelecida uma margem de segurança da gentamicina para os poldros recém-nascidos. Assim, não se recomenda a utilização deste produto em poldros.

Sempre que possível, a utilização do medicamento deve ser baseada em testes de suscetibilidade das bactérias isoladas do animal aos antibióticos. A gentamicina é um antibiótico bactericida contra bactérias Gram-negativas com um estreito espetro de ação, sem efeito sobre bactérias anaeróbias e micoplasmas. A gentamicina não penetra no interior das células, nem no interior de abscessos. A gentamicina é desativada na presença de resíduos de processos inflamatórios, ambientes com níveis baixos de oxigénio e baixo pH.

O regime posológico recomendado não deve ser excedido. A utilização do produto sem respeito pelas instruções indicadas no RCM aumenta o risco de nefrotoxicidade, e pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à gentamicina.

É necessária uma atenção especial quando a gentamicina é utilizada em cavalos idosos, ou em cavalos com febre, endotoxemia, sépsis e desidratação.

#### **4.7. Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura dos ovos**

Desconhece-se a segurança da administração deste medicamento a éguas em gestação. No entanto, estudos realizados em laboratório revelaram evidências de nefrotoxicidade fetal. O produto deve ser utilizado apenas pelo médico veterinário responsável, com base na avaliação risco-benefício.

#### **4.9. Posologia e via de administração**

Cavalos:

Administração intravenosa.

Dose única de 6,6 mg de gentamicina/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa, uma vez por dia, durante 3–5 dias consecutivos.

A fim de assegurar uma dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado o mais rigorosamente possível para evitar o risco de subdosagem ou de sobredosagem. O regime posológico recomendado não deve ser excedido.

Não se recomenda a utilização da gentamicina em poldros e em animais recém-nascidos.

#### **4.11. Intervalo(s) de segurança**

A administração do medicamento não é autorizada em cavalos destinados à produção de carne ou de leite para consumo humano.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, gentamicina.

Código ATC Vet: QJ01GB03

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

O sulfato de gentamicina exerce a sua ação graças às suas características bactericidas dependentes da concentração. A velocidade da ação bactericida aumenta com o aumento da concentração de gentamicina acima da concentração inibitória mínima (CIM) para um determinado agente patogénico Gram-negativo; o valor ótimo para a razão concentração sérica máxima ( $C_{max}$ )/CIM é de 8-10.

A ação bactericida do sulfato de gentamicina deve-se à sua ligação irreversível às subunidades ribossómicas 30S, atuando através de dois mecanismos diferentes. No primeiro mecanismo, a gentamicina consegue interferir com a polimerização e o alongamento correto dos aminoácidos. Este mecanismo ocorre na presença de concentrações elevadas de gentamicina. Outro mecanismo, que predomina na presença de baixas concentrações de gentamicina, consiste em falhas na leitura dos codões dos aminoácidos pelo RNA de transferência (tRNA), bem como em falhas nos mecanismos de correção. Isto conduz a um sequenciamento incorreto dos aminoácidos e à criação de proteínas sem sentido.

A gentamicina é uma substância muito polar e hidrofílica, cujo transporte parece ser um processo ativo estreitamente associado ao transporte de eletrões, à fosforilação oxidativa e às quinonas respiratórias ao nível da membrana celular. A gentamicina distribui-se principalmente no fluido extracelular. A gentamicina não se distribui no líquido cefalorraquidiano.

A gentamicina é considerada sobretudo um antimicrobiano bactericida contra bactérias Gram-negativas (p. ex., *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*) de estreito espetro de ação. A gentamicina não tem efeito sobre bactérias anaeróbias e micoplasmas. A gentamicina não penetra no interior das células, nem no interior de abscessos. A gentamicina é desativada na presença de resíduos de processos inflamatórios, ambientes com níveis baixos de oxigénio e baixo pH. A gentamicina é eliminada na forma inalterada

por via renal, através de um mecanismo de filtração glomerular, responsável pela eliminação de 85–95% da dose administrada.

Existem vários mecanismos de resistência aos aminoglicosídeos como a gentamicina desenvolvidos por diversas estirpes bacterianas. A modificação enzimática é o tipo de resistência mais frequente aos aminoglicosídeos. Foram identificadas mais de 50 enzimas diferentes. A modificação enzimática conduz a uma resistência de alto nível. Os genes que codificam para as enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos encontram-se habitualmente em plasmídeos e transposões.

Existem três tipos de enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos:

1. N-acetiltransferases (AAC) – catalisam a acetilação dependente da acetil-CoA de um grupo amina
2. O-adeniltransferases (ANT) – catalisam a adenilação dependente de ATP do grupo hidroxilo
3. O-fosfotransferases (APH) – catalisam a fosforilação dependente de ATP de um grupo hidroxilo

Dois outros mecanismos de resistência são as mutações do local de ligação dos aminoglicosídeos aos ribossomas, a subunidade 30S, e a redução da permeabilidade dos aminoglicosídeos provocada pelas bactérias.

## Rotulagem:

Relativamente à espécie-alvo já aprovada, cavalos, deve ser utilizada a seguinte redação:

### 5. ESPÉCIE(S)-ALVO

Cavalos (não destinados à produção de alimentos).

### 8. INTERVALO DE SEGURANÇA

A administração do medicamento não é autorizada em cavalos destinados à produção de carne ou de leite para consumo humano.

## Folheto informativo:

Relativamente à espécie-alvo já aprovada, cavalos, deve ser utilizada a seguinte redação:

### 4. INDICAÇÕES

Tratamento de infeções do trato respiratório inferior em cavalos, provocadas por bactérias Gram-negativas aeróbias suscetíveis à gentamicina.

### 5. CONTRAINDICAÇÕES

Não utilizar em caso de disfunção renal conhecida.

Não utilizar em caso de hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Não exceder o regime posológico recomendado.

### 7. ESPÉCIE(S)-ALVO

Cavalos (não destinados à produção de alimentos).

## **8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Cavalos:

Administração intravenosa.

Dose única de 6,6 mg de gentamicina/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa, uma vez por dia, durante 3–5 dias consecutivos.

A fim de assegurar uma dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado o mais rigorosamente possível para evitar o risco de subdosagem ou de sobredosagem. O regime posológico recomendado não deve ser excedido.

Não se recomenda a utilização da gentamicina em poldros e em animais recém-nascidos.

## **10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

A administração do medicamento não é autorizada em cavalos destinados à produção de carne ou de leite para consumo humano.

## **12. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS**

Precauções especiais para utilização em animais:

Cavalos:

Sabe-se que a gentamicina induz nefrotoxicidade, mesmo em doses terapêuticas. Existem também notificações de casos isolados de ototoxicidade com a gentamicina. Não foi estabelecida uma margem de segurança para o regime posológico aprovado. Como tal, a gentamicina tem uma estreita margem de segurança. O produto deve, por isso, ser utilizado apenas pelo médico veterinário responsável, com base na avaliação risco-benefício para cada cavalo individualmente, tendo em conta outros tratamentos alternativos disponíveis.

A fim de reduzir o risco de nefrotoxicidade, deve ser assegurada a hidratação adequada dos animais em tratamento, e, se necessário, deve ser iniciada uma terapia de reposição de líquidos.

Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos cavalos em tratamento com a gentamicina. Esta monitorização inclui uma avaliação dos parâmetros renais relevantes no sangue (como a creatinina e a ureia) e análises à urina (como a determinação da razão gama glutamiltransferase/creatinina).

Também se recomenda a monitorização das concentrações de gentamicina no sangue, já que se sabe que as concentrações plasmáticas máxima e mínima de gentamicina podem variar para cada animal individualmente. Se estiverem disponíveis análises ao sangue para monitorização, as concentrações plasmáticas máximas alvo da gentamicina devem ser de aproximadamente 16–20 µg/ml.

É necessária especial atenção à administração concomitante de gentamicina e outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos (contendo por exemplo anti-inflamatórios não esteroides, furosemida e outros aminoglicosídeos).

Não foi estabelecida a segurança da gentamicina em poldros e não se conhecem os outros efeitos da gentamicina a nível renal nos poldros, especialmente em recém-nascidos. Os conhecimentos atuais sugerem que os poldros, especialmente os recém-nascidos, apresentam um maior risco de nefrotoxicidade induzida pela gentamicina em comparação com os animais adultos. As diferenças entre os rins dos poldros recém-nascidos e os dos animais adultos incluem uma depuração mais lenta da creatinina nos poldros. Como tal, não foi estabelecida uma margem de segurança da gentamicina para os poldros recém-nascidos. Assim, não se recomenda a utilização deste produto em poldros.

Sempre que possível, a utilização do medicamento deve ser baseada em testes de suscetibilidade das bactérias isoladas do animal aos antibióticos. A gentamicina é um antibiótico bactericida contra bactérias Gram-negativas com um estreito espetro de ação, sem efeito sobre bactérias anaeróbias e micoplasmas. A gentamicina não penetra no interior das células, nem no interior de abscessos. A

gentamicina é desativada na presença de resíduos de processos inflamatórios, ambientes com níveis baixos de oxigênio e baixo pH.

O regime posológico recomendado não deve ser excedido. A utilização do produto sem respeito pelas instruções indicadas no RCM aumenta o risco de nefrotoxicidade, e pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à gentamicina.

É necessária uma atenção especial quando a gentamicina é utilizada em cavalos idosos, ou em cavalos com febre, endotoxemia, sépsis e desidratação.

Gestação:

Desconhece-se a segurança da administração deste medicamento a éguas em gestação. No entanto, estudos realizados em laboratório revelaram evidências de nefrotoxicidade fetal. O produto deve ser utilizado apenas pelo médico veterinário responsável, com base na avaliação risco-benefício.