

Anexa I

**Lista denumirilor, formelor farmaceutice, concentrațiilor
medicamentelor de uz veterinar, speciilor de animale,
solicitanților/titularilor autorizațiilor de introducere pe piață
în statele membre**

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai, mânji, bovine, viței, porci, câini, pisici
Belgia	EMDOKA bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgia	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai, bovine, porci, câini și pisici
Belgia	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai (cai de la care nu se obțin produse alimentare)
Croația	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croația	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, cai (de la care nu se obțin produse alimentare), porci, câini și pisici
Croația	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croația	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, porci, cai, câini, pisici
Republica Cehă	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Italia	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Viței, mânji și purcei la vârsta de o lună

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale
Danemarca	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai
Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Estonia	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, cai, porcine
Germania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germania	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, porci, cai declarați ca nefiind destinați sacrificării pentru consumul uman, câini, pisici
Germania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germania	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, porci, cai declarați ca nefiind destinați sacrificării pentru consumul uman, câini, pisici
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germania	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, porci, cai declarați ca nefiind destinați sacrificării pentru consumul uman, câini, pisici

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germania	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, porci, cai declarați ca nefiind destinați sacrificării pentru consumul uman, câini, pisici
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germania	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, porci, cai declarați ca nefiind destinați sacrificării pentru consumul uman, câini, pisici
Germania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germania	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, porci, cai declarați ca nefiind destinați sacrificării pentru consumul uman, câini, pisici
Islanda	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai
Irlanda	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai declarați ca nefiind destinați sacrificării pentru consumul uman
Letonia	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Germania	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Pisici, bovine, câini, cai

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale
Letonia	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci, pisici, bovine, câini, cai
Letonia	KELA N.V.St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgia	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci, bovine, câini, cai
Letonia	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germania	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci, pisici, bovine, câini, cai
Lituania	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Germania	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Pisici, câini, bovine, porci, cai
Lituania	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germania	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai, mânji, bovine, viței, porci, purcei înțărcați, câini și pisici
Lituania	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Țările de Jos	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, viței, porci, purcei, cai, pisici și câini.
Lituania	LABORATORIOS SYVA, S.A.Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Spania	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkljams, galvijams, kiaulēms, šunims ir katēms	Gentamicin	40 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, ecvidee, porci, câini și pisici

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del RamassLes Franqueses del valles Barcelona Spania	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Soluție injectabilă	Câini, pisici, porci, purcei, bovine, viței, cai
Portugalia	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil n° 88 7° Esq 1700-073 Lisboa Portugalia	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, cai, câini și pisici
Slovacia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emília Bologna Italia	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Mânji, viței, neînțărcați - prima lună de viață
Spania	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spania	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai de la care nu se obțin produse alimentare, bovine, câini și pisici
Spania	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spania	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai de la care nu se obțin produse alimentare, bovine, câini și pisici
Spania	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Spania	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai de la care nu se obțin produse alimentare, bovine, câini și pisici

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale
Spania	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai (cai de la care nu se obțin produse alimentare).
Spania	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Spania	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai de la care nu se obțin produse alimentare, bovine, câini și pisici
Spania	POLICHEM S.L.U.C/ Prudenci Bertrana, 5Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Spania	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai de la care nu se obțin produse alimentare, bovine, câini și pisici
Spania	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crt. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Spania	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Soluție injectabilă	Ecvidee care nu sunt destinate consumului uman, câini, pisici
Spania	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spania	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai, bovine, câini și pisici
Spania	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecás. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Spania	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai de la care nu se obțin produse alimentare, bovine, câini și pisici

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale
Spania	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Spania	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai de la care nu se obțin produse alimentare, bovine, câini și pisici
Spania	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Spania	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai de la care nu se obțin produse alimentare, bovine, câini și pisici
Spania	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Spania	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai de la care nu se obțin produse alimentare, bovine, porci, câini și pisici
Spania	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spania	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai de la care nu se obțin produse alimentare, bovine și porci
Spania	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Spania	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine (viței până la 250 kg), porcine (purcei neînțărcați), ecvidee care nu sunt destinate consumului uman, câini și pisici
Spania	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spania	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai de la care nu se obțin produse alimentare, bovine, câini și pisici

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea produsului	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale
Suedia	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai
Regatul Unit	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Soluție injectabilă	Cai (de la care nu se obțin produse alimentare)

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatelor
caracteristicilor produselor, etichetării și prospectelor**

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele de uz veterinar care conțin gentamicină prezentate sub formă de soluții injectabile pentru administrarea la cai (vezi Anexa I)

1. Introducere

Gentamicina este un antibiotic aminoglicozidic indicat pentru tratamentul unei game variate de infecții bacteriene. Acesta se utilizează de obicei sub formă de sulfat. Medicamentul de uz veterinar gentamicină se utilizează în principal sub formă de soluție injectabilă pentru porci, bovine și cai și sub formă de soluție orală pentru păsări de curte. Se utilizează și în medicina umană, de obicei sub formă de soluție injectabilă cu administrare intramusculară. În prezent, medicamentul este inclus în lista medicamentelor esențiale de uz uman a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

În Danemarca, în calitate de stat membru interesat în cadrul unei proceduri de recunoaștere reciprocă, a fost depusă o cerere pentru produsul Genta Equine 10 % soluție injectabilă pentru cai, care conține substanța activă gentamicină, în temeiul legal al articolului 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, adică o cerere generică. Produsul de referință este Gentaject 10 % soluție injectabilă pentru cai care a fost autorizat în Irlanda din 1988 (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Întrucât produsul de referință este autorizat numai în Irlanda, în cadrul acestei proceduri de recunoaștere reciprocă a fost aplicat conceptul produsului european de referință. În cursul acestei proceduri de recunoaștere reciprocă, Danemarca a remarcat faptul că produsul original și produsul generic aveau indicații și regimuri de dozare diferite.

Doza relativ mică autorizată și agenții patogeni țintă indicați pentru Gentaject 10 % soluție injectabilă au dat naștere unor motive de îngrijorare pentru Danemarca cu privire la caracterul adecvat al datelor de susținere a indicațiilor și regimului de dozare propuse pentru acest produs, date fiind dovezile din publicațiile științifice recente. S-a pus sub semnul întrebării eficacitatea produsului pentru aceste indicații și dacă dozele mici autorizate ar putea la rândul lor crește frecvența rezistenței bacteriilor ecvine la gentamicină. În plus, dozele mai mari autorizate (de exemplu, Genta Equine 10 % soluție injectabilă) pot reprezenta o amenințare pentru siguranța animalului țintă din cauza nefrotoxicității cunoscute a gentamicinei. Astfel, utilizarea acestor produse poate prezenta un risc grav pentru siguranța sănătății animale din punctul de vedere al lipsei de eficacitate, precum și asupra siguranței animalului țintă. În plus, dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene față de gentamicină ar reprezenta un risc grav atât pentru sănătatea umană, cât și pentru sănătatea animală.

S-a înțeles faptul că indicațiile nu ar fi exclusive pentru aceste două produse și că pentru alte medicamente de uz veterinar injectabile care conțin gentamicină pentru utilizarea la cai, autorizate în UE, sunt autorizate doze diferite, iar motivele de îngrijorare și considerațiile s-ar aplica în aceeași măsură și acestora.

Prin urmare, la 14 februarie 2014, Danemarca a prezentat Agenției Europene pentru Medicamente (denumită în continuare „agenția”) notificarea unei sesizări în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE, pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin gentamicină prezentate sub formă de soluții injectabile pentru administrarea la cai. S-a solicitat Comitetului pentru medicamente de uz veterinar (CVMP) să armonizeze indicația (indicațiile) și regimurile de dozare pentru produsele vizate, ținând cont de datele disponibile și, mai ales, de cele cu privire la siguranța animalului țintă.

Procedura de sesizare în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE impune o formulare clară a subiectului care este supus atenției comitetului. CVMP remarcă faptul că, în conformitate cu articolul 36 din Directivă, are obligația să analizeze problema respectivă și să emită un aviz motivat în termenul

adecvat. Obiectul procedurilor de sesizare se limitează la evaluarea calității, siguranței și eficacității medicamentelor de uz veterinar. Astfel, au fost analizate numai problemele științifice adresate CVMP în notificarea sesizării, iar acestea sunt prezentate mai jos.

CVMP remarcă faptul că nu există o LMR pentru gentamicină la cai. Se pleacă de la premisa că autorizațiile de introducere pe piață pentru produsele vizate de această procedură de sesizare au fost acordate de autoritățile naționale competente în temeiul articolului 6 alineatul (3) din Directiva 2001/82/CE. Interpretarea legislației UE și evaluarea conformității cu dispozițiile legale ale articolului 6 alineatul (3) din directivă nu sunt de competența comitetului și, prin urmare, aceste probleme nu sunt abordate în cadrul evaluării din procedura de sesizare.

2. Discutarea datelor disponibile

În prezent, medicamentele de uz veterinar care conțin gentamicină pentru administrarea la cai sunt autorizate în UE pentru tratament într-o gamă largă de indicații, inclusiv în indicațiile extinse, cum sunt infecțiile tractului respirator, gastrointestinale și ale tractului genito-urinar, cauzate de diferiți agenți patogeni țintă. Acest fapt se datorează, în principal, efectului bactericid rapid al acesteia împotriva bacteriilor gram-negative, pentru care sunt disponibile numai alternative limitate de tratament, stabilității sale chimice și sinergiei cu antibioticele beta-lactamice. Regimurile de dozare autorizate sunt foarte diferite, variind între doze de 2-10 mg/kg greutate corporală la intervale de 8-24 ore pe parcursul a 3-5 zile.

Cele mai multe produse injectabile pentru cai care conțin gentamicină au fost autorizate inițial în anii '80 și '90 și (față de cerințele actuale) sunt disponibile doar date foarte limitate care să susțină indicațiile sau regimurile de dozare la cai.

Indicații

Deoarece sunt disponibile doar date foarte limitate care să susțină toate indicațiile actuale la cai, în analiza acestora CVMP s-a concentrat în special asupra evaluării datelor actuale din literatura științifică de specialitate și a celor privind concentrația minimă inhibitorie (CMI).

Comitetul a concluzionat că cele mai multe din indicațiile extinse actuale nu ar fi susținute de date. Lipsa datelor și dovezile științifice limitate ar susține numai o indicație restrânsă, și anume „Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inferior la cai cauzate de bacterii gram-negative aerobe sensibile la gentamicină.” Această indicație este în concordanță cu modelul de distribuție al gentamicinei, care se realizează în principal în lichidul extracelular.

Comitetul a considerat că pentru oricare dintre celelalte indicații la cai ale produselor injectabile care conțin gentamicină, solicitanții/titularii autorizațiilor de introducere pe piață ar trebui să prezinte date adecvate, cu respectarea cerințelor actualizate.

Regimul de dozare

În susținerea regimului de dozare autorizat pentru un produs inclus în obiectul acestei sesizări a fost prezentat un singur studiu brevetat. CVMP a considerat că studiul are o valoare limitată pentru evaluarea întreprinsă. Toate celelalte regimuri de dozare par să fi fost aprobate pe baza rapoartelor experților, a publicațiilor științifice și a caracteristicilor farmacocinetice/farmacodinamice. În plus, gentamicina este cunoscută ca fiind una dintre aminoglicozidele cele mai nefrotoxice, cu o marjă de siguranță foarte îngustă, ceea ce reprezintă un motiv de îngrijorare deosebit la animalele tinere, și anume la mânji. Cu toate acestea, nu au fost realizate studii privind siguranța animalelor țintă care să

utilizeze un plan de studiu fundamentat științific, astfel cum este recomandat în ghidul VICH 43¹ privind siguranța animalului țintă, și care să acopere regimurile de dozare și căile de administrare autorizate la caii adulți și la mânji, în special în ceea ce privește nefrotoxicitatea indusă de gentamicină. Grupul de lucru pentru antimicrobiene (AWP) și grupul de lucru privind eficacitatea (EWP) din cadrul CVMP au fost consultate cu privire la o serie de aspecte privind un regim de dozare sigur al gentamicinei la cai.

Pe baza tuturor dovezilor disponibile, CVMP a considerat că o singură doză zilnică de 6,6 mg gentamicină/kg greutate corporală, administrată intravenos, ar furniza o doză eficace, ținând cont de caracteristicile farmacocinetice/farmacodinamice cerute unui antibiotic dependent de concentrație, adică un raport optim între concentrația serică maximă (C_{max}) și CMI de 8-10, presupunând o CMI bacteriană $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. CVMP a considerat că această doză a fost susținută prin experiențe clinice, ținând cont de faptul că o singură administrare zilnică ar reduce riscul de nefrotoxicitate la caii adulți (comparativ cu administrările zilnice mai frecvente), precum și riscul aferent conceptului teoretic de rezistență adaptivă.

Prin urmare, comitetul a concluzionat că o singură doză de 6,6 mg gentamicină/kg greutate corporală administrată intravenos o dată pe zi timp de 3-5 zile consecutiv ar furniza o doză eficace pentru caii adulți atunci când este utilizată în conformitate cu RCP.

Cu toate acestea, s-a recunoscut faptul că mânjii, mai ales cei nou născuți, diferă în mod semnificativ de caii adulți atât cu privire la un regim de dozare eficace, cât și la siguranța animalului țintă. Farmacocinetica gentamicinei se modifică în mod considerabil în primele 2 săptămâni de viață ale mînzului — concentrațiile plasmatice de gentamicină sunt mult mai greu de obținut la mânjii nou născuți, iar gentamicina este reținută în organism un timp mai îndelungat, mai ales în rinichi, în comparație cu adulții, conducând la o probabilitate crescută de apariție a nefrotoxicității induse de gentamicină. Se consideră că siguranța animalului țintă în raport cu produsele injectabile care conțin gentamicină pentru cai nu este dovedită pentru utilizarea la mânji. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea produsului la mânji.

3. Evaluarea raportului beneficiu-risc

În prezent, medicamentele de uz veterinar care conțin gentamicină pentru administrarea la cai sunt autorizate în UE pentru tratament într-o gamă largă de indicații, inclusiv în indicațiile extinse, cum sunt infecțiile tractului respirator, gastrointestinale și ale tractului genito-urinar, cauzate de diferiți agenți patogeni țintă. Regimurile de dozare autorizate sunt foarte diferite, variind între doze de 2-10 mg/kg greutate corporală la intervale de 8-24 ore pe parcursul a 3-5 zile.

Sunt disponibile doar date foarte limitate care să susțină toate gama de indicații și regimuri de dozare. În urma unei solicitări, CVMP a trebuit să evalueze datele disponibile și să recomande indicații justificate din punct de vedere științific și regimuri de dozare sigure și eficace la cai.

Evaluarea beneficiilor

Gentamicina se utilizează ca tratament de linia întâi sau de linia a doua într-o gamă variată de situații clinice la cai. Acest fapt se datorează, în principal, efectului bactericid rapid al acesteia împotriva bacteriilor gram-negative, stabilității sale chimice și sinergiei cu antibioticele beta-lactamice.

În plus, alternativele disponibile pentru tratamentul infecțiilor gram-negative la cai sunt limitate, iar experiența clinică a dovedit că gentamicina este eficace la caii adulți la o singură doză zilnică de 6,6 mg/kg greutate corporală (administrată intravenos) timp de 3-5 zile.

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

Datele disponibile sunt insuficiente pentru a susține indicațiile autorizate în prezent. CVMP a considerat că lipsa datelor și dovezile științifice limitate ar susține numai o indicație restrânsă, și anume „Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inferior la cai cauzate de bacterii gram-negative aerobe sensibile la gentamicină.”

Evaluarea riscurilor

Principalul risc al administrării gentamicinei la animalul țintă este nefrotoxicitatea, care poate apărea la doze terapeutice. Studiile privind marja de siguranță a regimurilor de dozare autorizate în prezent nici nu au fost prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, nici nu au putut fi identificate în literatura științifică de specialitate. CVMP a recomandat pentru caii adulți un regim de dozare de 6,6 mg/kg o dată pe zi timp de 3-5 zile, însoțit de atenționări stricte în prospectul produsului cu privire la lipsa datelor privind siguranța animalului țintă. Nefrotoxicitatea reprezintă un motiv de îngrijorare mai ales la mânji. Prin urmare, CVMP consideră că pentru mânji nu trebuie menționat niciun regim de dozare, iar regimurile de dozare autorizate în prezent pentru mânji trebuie eliminate din informațiile referitoare la produs din cauza lipsei datelor privind siguranța animalului țintă, în special a celor referitoare la nefrotoxicitate.

Utilizarea excesivă a produselor care conțin gentamicină ar putea rezulta într-o creștere a riscului aferent conceptului teoretic de rezistență adaptivă.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Utilizarea produselor a fost limitată la o indicație pentru care gentamicina, pe baza datelor și a informațiilor disponibile, este considerată eficace.

S-a propus utilizarea unui regim de dozare armonizat pentru cai, care să se conformeze caracteristicilor farmacocinetice/farmacodinamice cerute unui antibiotic dependent de concentrație și care să reflecte datele disponibile la cai.

În informațiile referitoare la produs au fost incluse fraze de atenționare și recomandări pentru utilizarea în siguranță care reflectă lipsa datelor privind siguranța animalului țintă la cai și mânji.

Evaluarea raportului beneficiu-risc

CVMP a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar care conțin gentamicină pentru utilizarea la cai este pozitiv pentru următoarea indicație:

„Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inferior la cai cauzate de bacterii gram-negative sensibile la gentamicină.”

De asemenea, CVMP a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar care conțin gentamicină destinate utilizării la cai este pozitiv atunci când doza pentru caii adulți (însoțită de avertismente și recomandări privind dozarea adecvată) este modificată la:

„O singură doză de 6,6 mg/kg greutate corporală administrată intravenos o dată pe zi timp de 3-5 zile consecutiv.

Pentru a se asigura o dozare corectă, greutatea corporală trebuie determinată cât mai exact, pentru a se evita subdozarea și supradozarea. Regimul de dozare nu trebuie depășit.”

CVMP a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar care conțin gentamicină pentru utilizarea la cai este negativ pentru utilizarea la mânji. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea produsului la mânji.

Motive pentru modificarea rezumatelor caracteristicilor produselor, etichetării și prospectelor

Întrucât:

- pe baza datelor disponibile, CVMP a considerat că indicația, astfel cum este prezentată în Anexa III, este justificată;
- pe baza datelor disponibile, CVMP a considerat că regimul de dozare trebuie modificat conform descrierii din Anexa III;
- pe baza datelor disponibile, CVMP a considerat că toate celelalte indicații și regimuri de dozare la care trebuie eliminate din informațiile referitoare la produs;
- CVMP a considerat că raportul general beneficiu-risc este pozitiv pentru medicamentele de uz veterinar (vezi Anexa I), sub rezerva modificărilor în informațiile referitoare la produs;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele de uz veterinar care conțin gentamicină prezentate sub formă de soluții injectabile pentru administrarea la cai, în scopul modificării rezumatelor caracteristicilor produselor, etichetării și prospectelor conform indicațiilor din Anexa III.

Anexa III

**Modificări ale punctelor relevante din rezumatul
caracteristicilor produsului, etichetare și prospect**

Rezumatul caracteristicilor produsului

În legătură cu specia țintă cai deja autorizată, se va utiliza formularea de mai jos:

4.1. Specii țintă

Cai (cai de la care nu se obțin produse alimentare).

4.2. Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inferior la cai cauzate de bacterii gram-negative aerobe sensibile la gentamicină.

4.3. Contraindicații

Este contraindicat în cazuri de disfuncție renală cunoscută.

Este contraindicat în cazuri de hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

A nu se depăși regimul de dozare propus.

4.5. Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Cai:

Este bine cunoscut faptul că gentamicina induce nefrotoxicitate chiar și la doze terapeutice. De asemenea, există rapoartări izolate de ototoxicitate în asociere cu gentamicina. Nu a fost stabilită nicio marjă de siguranță în regimul de dozare autorizat. Ca atare, gentamicina are o marjă de siguranță îngustă. Prin urmare, produsul trebuie utilizat numai pe baza evaluării beneficiu-risc realizată de medicul veterinar pentru fiecare cal în parte, ținând cont de tratamentele alternative disponibile.

Pentru a reduce riscul de nefrotoxicitate, trebuie asigurată hidratarea adecvată a animalelor aflate sub tratament și, dacă este necesar, trebuie instituită terapia cu lichide.

Se recomandă monitorizarea atentă a cailor tratați cu gentamicină. Această monitorizare include evaluarea parametrilor renali sangvini relevanți (de exemplu, creatinina și ureea) și sumarul de urină (de exemplu, raportul gamma glutamiltransferază/creatinină). De asemenea, se recomandă monitorizarea terapeutică a concentrației de gentamicină din sânge, din cauza variațiilor cunoscute ale concentrațiilor plasmatiche maxime și minime la fiecare animal în parte. Atunci când monitorizarea sangvină este disponibilă, concentrațiile plasmatiche maxime țintă de gentamicină trebuie să fie de aproximativ 16-20 µg/ml.

Trebuie acordată o atenție specială la administrarea gentamicinei în asociere cu alte medicamente potențial nefrotoxice (care conțin, de exemplu, AINS, furosemidă și alte aminoglicozide).

Siguranța gentamicinei nu a fost stabilită la mânji și lipsesc informațiile privind efectele suplimentare ale gentamicinei asupra rinichilor mânjilor, în special ai celor nou născuți. Cunoștințele actuale sugerează că mânjii, mai ales cei nou născuți, sunt expuși unui risc mai mare de nefrotoxicitate indusă de gentamicină în comparație cu caili adulți. Diferențele dintre rinichii mânjilor nou născuți și cei ai cailor adulți includ o eliminare mai lentă a gentamicinei la mânji. Ca atare, nu a fost stabilită nicio marjă de siguranță la mânjii nou născuți. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea produsului la mânji. Când este posibil, utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe testarea sensibilității bacteriilor izolate de la animal. Gentamicina este un antimicrobian bactericid gram-negativ cu spectru îngust, fără efecte asupra bacteriilor anaerobe și a micoplasmelor. Gentamicina nu penetrează intracelular sau în abcese. Gentamicina se inactivează în prezența resturilor inflamatorii, în mediile cu conținut scăzut de oxigen sau la pH scăzut.

Regimul de dozare nu trebuie depășit. Utilizarea produsului fără respectarea instrucțiunilor din RCP crește riscul de nefrotoxicitate și poate crește prevalența bacteriilor rezistente la gentamicină.

Se recomandă atenție suplimentară dacă gentamicina se utilizează la caili bătrâni, cu febră, endotoxemie, sepsis și deshidratare.

4.7. Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Siguranța la iepele gestante nu este cunoscută. Cu toate acestea, studiile pe animalele de laborator au evidențiat nefrotoxicitate fetală. A se utiliza numai pe baza evaluării beneficiu-risc a medicului veterinar.

4.9. Cantități de administrat și calea de administrare

Cai:

Administrare intravenoasă

O singură doză de 6,6 mg/kg greutate corporală administrată intravenos o dată pe zi timp de 3-5 zile consecutiv.

Pentru a se asigura o dozare corectă, greutatea corporală trebuie determinată cât mai exact, pentru a se evita subdozarea și supradozarea. Regimul de dozare nu trebuie depășit.

Nu se recomandă utilizarea gentamicinei la mânji și nou-născuți.

4.11. Perioade de așteptare

Nu este autorizat pentru utilizarea la caii care produc carne sau lapte pentru consum uman.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, gentamicină.

Codul ATCvet: QJ01GB03

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Sulfatul de gentamicină manifestă însușiri bactericide dependente de concentrație. Rata de omorâre a bacteriilor crește odată cu creșterea concentrației de gentamicină peste valoarea concentrației minime (CMI) pentru un agent patogen gram-negativ dat, cu un raport optim între concentrația serică maximă (C_{max}) și CMI de 8-10.

Sulfatul de gentamicină are o acțiune bactericidă prin legarea ireversibilă de subunitățile ribozomale 30S și acționează prin două mecanisme diferite. Într-unul dintre mecanisme, gentamicina poate interfera cu polimerizarea și elongarea corectă a aminoacizilor. Acest mecanism se produce la concentrații mari. La concentrații mici predomină un alt mecanism, în care codonii aminoacizilor sunt citiți eronat de ARNt, iar corectarea este împiedicată. Acest lucru duce la o determinare incorectă a secvenței de aminoacizi și la proteine nonsens.

Substanța este foarte polară, hidrofilă, iar transportul pare a fi un proces activ strâns legat de transportul electronilor, fosforilarea oxidativă și chinonele respiratorii din membrana celulară.

Gentamicina este distribuită în principal în lichidele extracelulare. Gentamicina nu este distribuită în lichidul cefalorahidian.

Gentamicina este cel mai bine definită drept un antimicrobian bactericid gram-negativ cu spectru îngust (de exemplu, împotriva *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). Gentamicina nu are efecte asupra bacteriilor anaerobe și a micoplasmelor. Gentamicina nu penetrează intracelular sau în abcese. Gentamicina se inactivează în prezența resturilor inflamatorii, în mediile cu conținut scăzut de oxigen sau la pH scăzut. Gentamicina se elimină nemodificată pe cale renală prin filtrare glomerulară, reprezentând 85-95 % din doză.

Există mai multe mecanisme prin care diferite tulpini ale bacteriilor au dezvoltat rezistență la aminoglicozide similare gentamicinei. Modificarea enzimatică reprezintă cel mai frecvent tip de rezistență la aminoglicozide. Au fost identificate peste 50 de enzime diferite. Modificarea enzimatică determină o rezistență la nivel ridicat. Genele care codează enzimele care modifică aminoglicozidele se află de obicei în plasmide și transpozoni.

Există trei tipuri de enzime care modifică aminoglicozidele:

1. N-acetiltransferaza (AAC) – catalizează acetilarea dependentă de acetyl-CoA a unei grupări amino
2. O-adeniltransferaza (ANT) – catalizează adenilarea dependentă de ATP a unei grupări hidroxil

3. O-fosfotransferaza (APH) – catalizează fosforilarea dependentă de ATP a unei grupări hidroxil. Celelalte două mecanisme de rezistență includ mutațiile ribozomale ale situsului de legare al aminoglicozidelor, subunitatea 30S, și scăderea permeabilității bacteriilor la aminoglicozide.

Etichetare:

În legătură cu specia țintă cai deja autorizată, se va utiliza formularea de mai jos:

5. SPECII ȚINTĂ

Cai (cai de la care nu se obțin produse alimentare).

8. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE

Nu este autorizat pentru utilizarea la caii care produc carne sau lapte pentru consum uman.

Prospect:

În legătură cu specia țintă cai deja autorizată, se va utiliza formularea de mai jos:

4. INDICAȚII

Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inferior la cai cauzate de bacterii gram-negative aerobe sensibile la gentamicină.

5. CONTRAINDICAȚII

Este contraindicat în cazuri de disfuncție renală cunoscută.

Este contraindicat în cazuri de hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

A nu se depăși regimul de dozare propus.

7. SPECII ȚINTĂ

Cai (cai de la care nu se obțin produse alimentare).

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Cai:

Administrare intravenoasă

O singură doză de 6,6 mg/kg greutate corporală administrată intravenos o dată pe zi timp de 3-5 zile consecutiv.

Pentru a se asigura o dozare corectă, greutatea corporală trebuie determinată cât mai exact, pentru a se evita subdozarea și supradozarea. Regimul de dozare nu trebuie depășit.

Nu se recomandă utilizarea gentamicinei la mânji și nou-născuți.

10. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE

Nu este autorizat pentru utilizarea la caii care produc carne sau lapte pentru consum uman.

12. ATENȚIONĂRI SPECIALE

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Cai:

Este bine cunoscut faptul că gentamicina induce nefrotoxicitate chiar și la doze terapeutice. De asemenea, există rapoartări izolate de ototoxicitate în asociere cu gentamicina. Nu a fost stabilită nicio marjă de siguranță în regimul de dozare autorizat. Ca atare, gentamicina are o marjă de siguranță îngustă. Prin urmare, produsul trebuie utilizat numai pe baza evaluării beneficiu-risc realizată de medicul veterinar pentru fiecare cal în parte, ținând cont de tratamentele alternative disponibile. Pentru a reduce riscul de nefrotoxicitate, trebuie asigurată hidratarea adecvată a animalelor aflate sub tratament și, dacă este necesar, trebuie instituită terapia cu lichide.

Se recomandă monitorizarea atentă a cailor tratați cu gentamicină. Această monitorizare include evaluarea parametrilor renali sangvini relevanți (de exemplu, creatinina și ureea) și sumarul de urină (de exemplu, raportul gamma glutamiltransferază/creatinină). De asemenea, se recomandă monitorizarea terapeutică a concentrației de gentamicină din sânge, din cauza variațiilor cunoscute ale concentrațiilor plasmatiche maxime și minime la fiecare animal în parte. Atunci când monitorizarea sangvină este disponibilă, concentrațiile plasmatiche maxime țintă de gentamicină trebuie să fie de aproximativ 16-20 µg/ml.

Trebuie acordată o atenție specială la administrarea gentamicinei în asociere cu alte medicamente potențial nefrotoxice (care conțin, de exemplu, AINS, furosemidă și alte aminoglicozide).

Siguranța gentamicinei nu a fost stabilită la mânji și lipsesc informațiile privind efectele suplimentare ale gentamicinei asupra rinichilor mănșilor, în special ai celor nou născuți. Cunoștințele actuale sugerează că mănșii, mai ales cei nou născuți, sunt expuși unui risc mai mare de nefrotoxicitate indusă de gentamicină în comparație cu cailor adulți. Diferențele dintre rinichii mănșilor nou născuți și cei ai cailor adulți includ o eliminare mai lentă a gentamicinei la mănși. Ca atare, nu a fost stabilită nicio marjă de siguranță la mănșii nou născuți. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea produsului la mănși. Când este posibil, utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe testarea sensibilității bacteriilor izolate de la animal. Gentamicina este un antimicrobian bactericid gram-negativ cu spectru îngust, fără efecte asupra bacteriilor anaerobe și a micoplasmelor. Gentamicina nu penetrează intracelular sau în abcese. Gentamicina se inactivează în prezența resturilor inflamatorii, în mediile cu conținut scăzut de oxigen sau la pH scăzut.

Regimul de dozare nu trebuie depășit. Utilizarea produsului fără respectarea instrucțiunilor din RCP crește riscul de nefrotoxicitate și poate crește prevalența bacteriilor rezistente la gentamicină.

Se recomandă atenție suplimentară dacă gentamicina se utilizează la cailor bătrâni, cu febră, endotoxemie, sepsis și deshidratare.

Gestația:

Siguranța la iepele gestante nu este cunoscută. Cu toate acestea, studiile la animalele de laborator au evidențiat nefrotoxicitate fetală. A se utiliza numai pe baza evaluării beneficiu-risc a medicului veterinar.