

Allegato I

Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali e dei richiedenti / titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE / SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli, puledri, bovini, vitelli, suini, cani, gatti
Belgio	EMDOKA bvba John Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgio	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli, bovini, suini, cani e gatti
Belgio	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli (cavalli non destinati alla produzione di alimenti)
Croazia	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croazia	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, cavalli (non destinati alla produzione di alimenti), suini, cani e gatti
Croazia	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croazia	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli, cani, gatti
Repubblica Ceca	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Italia	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Soluzione iniettabile	Vitelli, puledri e suinetti di un mese di età

Stato membro UE / SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
Danimarca	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli
Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Estonia	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, cavalli, suini
Germania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germania	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per il consumo umano, gatti, cani
Germania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germania	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per il consumo umano, gatti, cani
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germania	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per il consumo umano, gatti, cani

Stato membro UE / SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germania	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per il consumo umano, gatti, cani
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germania	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per il consumo umano, gatti, cani
Germania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germania	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, suini, cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per il consumo umano, gatti, cani
Islanda	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli
Irlanda	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli dichiarati non destinati alla macellazione per il consumo umano

Stato membro UE / SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
Lettonia	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Germania	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Gatti, bovini, cani, cavalli
Lettonia	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini, gatti, bovini, cani, cavalli
Lettonia	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgio	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini, bovini, cani, cavalli
Lettonia	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germania	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Soluzione iniettabile	Suini, gatti, bovini, cani, cavalli
Lituania	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Germania	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Gatti, cani, bovini, suini, cavalli
Lituania	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germania	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli, puledri, bovini, vitelli, suini, suinetti, porcellini slattati, cani, gatti

Stato membro UE / SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
Lituania	PDopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Paesi Bassi	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, vitelli, suini, suinetti, cavalli, gatti e cani
Lituania	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León Spagna	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkliams, galvijams, kiaulėms, šunims ir katėms	Gentamicin	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, equini, suini, cani e gatti
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona Spagna	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cani, gatti, suini, suinetti, bovini, vitelli, cavalli
Portogallo	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portogallo	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	Gentamicin	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, cavalli, cani e gatti
Slovacchia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Italia	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Soluzione iniettabile	Puledri, vitelli, animali in allattamento (primo mese di vita)
Spagna	SUPER´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spagna	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli non destinati alla produzione di alimenti, bovini, cani e gatti

Stato membro UE / SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
Spagna	SUPER´S DIANA, S.L. Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona Spagna	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli non destinati alla produzione di alimenti, bovini, cani e gatti
Spagna	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona Spagna	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli non destinati alla produzione di alimenti, bovini, cani e gatti
Spagna	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli (non destinati alla produzione di alimenti)
Spagna	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona Spagna	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli non destinati alla produzione di alimenti, bovini, cani e gatti
Spagna	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona Spagna	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli non destinati alla produzione di alimenti, bovini, cani e gatti
Spagna	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona Spagna	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Soluzione iniettabile	Equini non destinati al consumo umano, cani, gatti

Stato membro UE / SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
Spagna	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spagna	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli, bovini, cani e gatti
Spagna	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid Spagna	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli non destinati alla produzione di alimenti, bovini, cani e gatti
Spagna	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona Spagna	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli non destinati alla produzione di alimenti, bovini, cani e gatti
Spagna	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida Spagna	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli non destinati alla produzione di alimenti, bovini, cani e gatti
Spagna	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49-57 24010 León Spagna	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli non destinati alla produzione di alimenti, bovini, suini, cani e gatti
Spagna	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spagna	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli non destinati alla produzione di alimenti, bovini e suini

Stato membro UE / SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
Spagna	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) Spagna	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini (vitelli fino a 250 kg), suini (in allattamento), equini non destinati al consumo umano, cani e gatti
Spagna	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spagna	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli non destinati alla produzione di alimenti, bovini, cani e gatti
Svezia	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli
Regno Unito	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta-Equine 100 mg/ml Solution for Injection for Horses	Gentamicin	100 mg/ml	Soluzione iniettabile	Cavalli (non destinati alla produzione di alimenti)

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e dei foglietti illustrativi

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali veterinari contenenti gentamicina presentati sotto forma di soluzioni iniettabili da somministrare ai cavalli (vedere Allegato I)

1. Introduzione

Gentamicina è un antibiotico aminoglicosidico indicato per il trattamento di svariate infezioni batteriche e viene di norma utilizzato come sale solfato. In medicina veterinaria, gentamicina è utilizzata principalmente come soluzione iniettabile per suini, bovini e cavalli e come soluzione orale per il pollame. È usata anche in medicina umana, di solito come soluzione iniettabile per somministrazione intramuscolare. È attualmente inserita nell'elenco dei medicinali essenziali per uso umano dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS).

Una domanda di autorizzazione per il medicinale Genta Equine 10% soluzione iniettabile per cavalli, contenente gentamicina come principio attivo, è stata presentata alla Danimarca in qualità di Stato membro interessato nell'ambito di una procedura di mutuo riconoscimento (MRP) ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, ossia come domanda di medicinale generico. Il medicinale di riferimento è Gentaject 10% soluzione iniettabile per cavalli, autorizzato in Irlanda dal 1988 (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd.). Dato che il medicinale di riferimento è autorizzato solo in Irlanda, in questa procedura di mutuo riconoscimento si è applicato il concetto di medicinale di riferimento europeo. Durante questa MRP la Danimarca ha osservato che il medicinale originario e i generici hanno indicazioni e regimi posologici diversi.

La dose relativamente bassa approvata e i patogeni bersaglio indicati per Gentaject 10% soluzione iniettabile hanno dato motivo alla Danimarca di temere che le indicazioni proposte e il regime posologico per questo medicinale non siano corroborati da dati adeguati, alla luce delle prove emerse da recenti pubblicazioni scientifiche. Si è messa in discussione l'efficacia del medicinale per queste indicazioni e l'eventualità che le bassi dosi approvate possano a loro volta aumentare i tassi di resistenza tra i batteri equini nei confronti di gentamicina. Inoltre, le dosi approvate più elevate (ad esempio Genta Equine 10% soluzione iniettabile) possono costituire una minaccia per la sicurezza degli animali di destinazione, a causa della nota nefrotossicità di gentamicina. Pertanto, l'uso di questi medicinali può rappresentare un grave rischio per la salute degli animali, sia in termini di assenza di efficacia sia in termini di sicurezza per le specie di destinazione. Inoltre, lo sviluppo di resistenza agli antimicrobici nei confronti di gentamicina comporterebbe un grave rischio per la salute umana e animale.

Si è dedotto che le indicazioni non riguarderebbero esclusivamente questi due prodotti e che altri medicinali veterinari iniettabili contenenti gentamicina per l'uso nei cavalli, autorizzati nell'UE, avrebbero dosi approvate diverse. I timori e le considerazioni espressi varrebbero quindi anche per tali medicinali.

Pertanto, il 14 febbraio 2014 la Danimarca ha presentato all'Agenzia europea per i medicinali ("l'Agenzia") una notifica di deferimento, ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE, per tutti i medicinali veterinari contenenti gentamicina presentati sotto forma di soluzioni iniettabili da somministrare ai cavalli. È stato chiesto al comitato per i medicinali veterinari (CVMP) di armonizzare la o le indicazioni e i regimi posologici dei medicinali interessati, tenendo conto dei dati disponibili e in particolare della sicurezza per gli animali di destinazione.

Le procedure di deferimento ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE richiedono di sottoporre al comitato una questione chiaramente formulata. Il CVMP rileva, ai sensi dell'articolo 36 della

direttiva, di essere tenuto a esaminare la questione ed emettere un parere motivato entro il termine opportuno. L'ambito delle procedure di deferimento si limita alla valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia dei medicinali veterinari. Pertanto, solo le questioni scientifiche sottoposte al CVMP nella notifica di deferimento sono state prese in considerazione e vengono discusse di seguito.

Il CVMP osserva che non esiste un LMR per la gentamicina nei cavalli. Si presume che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali interessati dalla presente procedura di deferimento siano state rilasciate dalle autorità nazionali competenti sulla base dell'articolo 6, paragrafo 3, della direttiva 2001/82/CE. L'interpretazione della normativa UE e la considerazione della conformità alle disposizioni di legge di cui all'articolo 6, paragrafo 3, della direttiva non rientrano nel mandato del comitato e, pertanto, non sono trattate nella valutazione della procedura di deferimento.

2. Discussione dei dati disponibili

Attualmente i medicinali veterinari iniettabili contenenti gentamicina per l'uso nei cavalli sono autorizzati nell'UE per il trattamento di svariate affezioni, che comprendono indicazioni ampie, come infezioni del tratto respiratorio, gastrointestinale e genitourinario causate da diversi patogeni bersaglio. Ciò è dovuto principalmente al suo rapido effetto battericida nei confronti dei batteri Gram-negativi per i quali le opzioni di trattamento disponibili sono limitate, alla sua stabilità chimica e alla sinergia con gli antibiotici beta-lattamici. I regimi posologici approvati variano ampiamente, situandosi in dosi da 2 a 10 mg/kg di peso corporeo a intervalli di 8-24 ore nell'arco di 3-5 giorni.

La maggior parte dei medicinali iniettabili per cavalli contenenti gentamicina è stata inizialmente approvata negli anni '80 e '90 e (rispetto ai requisiti attuali) sono disponibili solo dati molto limitati a sostegno delle indicazioni o dei regimi posologici in tale specie.

Indicazioni

Considerata la disponibilità di dati molto limitati a sostegno di tutte le indicazioni attuali nei cavalli, nel proprio riesame il CVMP si è concentrato principalmente sulla valutazione della letteratura scientifica attuale e sui dati relativi alle concentrazioni minime inibenti (MIC).

Il comitato ha concluso che la maggior parte delle ampie indicazioni attuali non è avvalorata dai dati. La mancanza di dati e la limitatezza delle prove scientifiche suffragherebbero unicamente un'indicazione ristretta, ossia "Per il trattamento delle infezioni del tratto respiratorio inferiore causate da batteri aerobi Gram-negativi sensibili a gentamicina nei cavalli". Questa indicazione è coerente con il modello di distribuzione di gentamicina, che avviene principalmente nel liquido extracellulare.

Il comitato ha ritenuto che, per qualsiasi altra indicazione dei medicinali iniettabili contenenti gentamicina nei cavalli, i richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovessero presentare dati adeguati, secondo requisiti aggiornati.

Regime posologico

È stato fornito un solo studio, di proprietà riservata, a sostegno del regime posologico approvato per un medicinale incluso nell'ambito del presente deferimento. Il CVMP ha ritenuto che questo studio fosse di limitato valore ai fini della propria valutazione. Tutti gli altri regimi posologici sembrano essere stati approvati sulla base di relazioni di esperti, pubblicazioni scientifiche e caratteristiche di farmacocinetica/farmacodinamica. Inoltre, gentamicina è nota per essere uno degli aminoglicosidi più nefrotossici, con un margine di sicurezza molto ristretto, il che rappresenta un particolare motivo di preoccupazione negli animali giovani, come i puledri. Tuttavia, non sono stati condotti studi sulla sicurezza negli animali di destinazione utilizzando un disegno di studio scientifico convalidato, come raccomandato nella linea guida 43 della Cooperazione internazionale per l'armonizzazione dei requisiti

tecniche per la registrazione di medicinali veterinari (VICH)¹ sulla sicurezza negli animali di destinazione, inerenti ai regimi posologici autorizzati e alle vie di somministrazione nei cavalli adulti e nei puledri, con particolare riferimento alla nefrotossicità indotta da gentamicina. Il gruppo di lavoro sugli antimicrobici e il gruppo di lavoro sull'efficacia del CVMP sono stati consultati in merito a diversi aspetti di un regime posologico sicuro per gentamicina nei cavalli.

Sulla base di tutte le prove a disposizione, il CVMP ha ritenuto che una dose singola giornaliera di 6,6 mg di gentamicina/kg di peso corporeo, somministrata per via endovenosa, costituisca una dose efficace, tenendo conto delle caratteristiche di farmacocinetica/farmacodinamica desiderate per un antibiotico concentrazione-dipendente, ossia un rapporto ottimale fra concentrazione sierica massima (C_{max}) e MIC di 8–10, e supponendo una MIC batterica ≤ 2 µg/ml. Il CVMP ha ritenuto che questa dose fosse corroborata dalle esperienze cliniche, tenuto conto che una singola somministrazione giornaliera ridurrebbe il rischio di nefrotossicità nei cavalli adulti (rispetto a somministrazioni giornaliere più frequenti) e anche il rischio del concetto teorico di resistenza adattativa.

Il comitato ha quindi concluso che una dose singola di 6,6 mg di gentamicina/kg di peso corporeo, somministrata per via endovenosa una volta al giorno per 3-5 giorni consecutivi, costituisca una dose efficace per i cavalli adulti, se utilizzata conformemente al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

È stata tuttavia riconosciuta la significativa diversità dei puledri, soprattutto neonati, rispetto ai cavalli adulti, con riferimento sia al regime posologico efficace sia alla sicurezza per gli animali di destinazione. La farmacocinetica di gentamicina varia notevolmente nelle prime 2 settimane di vita di un puledro; le relative concentrazioni plasmatiche sono più difficili da raggiungere nei puledri neonati; infine, gentamicina viene trattenuta più a lungo nell'organismo, soprattutto nei reni, rispetto agli adulti, con conseguente aumento della probabilità di nefrotossicità indotta. La sicurezza per gli animali di destinazione dei medicinali iniettabili a base di gentamicina destinati ai cavalli si ritiene non dimostrata per l'impiego nei puledri. Pertanto, l'uso di tali medicinali nei puledri non è raccomandato.

3. Valutazione rischio / beneficio

Attualmente, i medicinali veterinari iniettabili contenenti gentamicina per l'uso nei cavalli sono autorizzati nell'UE per il trattamento di svariate affezioni, che comprendono indicazioni ampie, come infezioni del tratto respiratorio, gastrointestinale e genitourinario causate da diversi patogeni bersaglio. I regimi posologici approvati variano ampiamente, situandosi in dosi da 2 a 10 mg/kg di peso corporeo a intervalli di 8-24 ore nell'arco di 3-5 giorni.

Sono disponibili solo dati molto limitati a sostegno della gamma di indicazioni e regimi posologici e al CVMP è stato chiesto di riesaminare i dati disponibili e di raccomandare indicazioni scientificamente giustificate nonché un regime posologico sicuro ed efficace nei cavalli.

Valutazione del beneficio

Nei cavalli gentamicina è utilizzata per il trattamento di prima o seconda scelta in svariate situazioni cliniche. Ciò è dovuto principalmente al suo rapido effetto battericida nei confronti dei batteri Gram-negativi, alla sua stabilità chimica e alla sinergia con gli antibiotici beta-lattamici.

Inoltre, sono disponibili solo opzioni molto limitate per il trattamento di infezioni Gram-negative nei cavalli e l'esperienza clinica ha dimostrato l'efficacia di gentamicina nei cavalli adulti a una dose giornaliera singola di 6,6 mg/kg di peso corporeo (per via endovenosa) nell'arco di 3-5 giorni.

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

Sono disponibili dati insufficienti a sostegno delle indicazioni attualmente approvate. Il CVMP ha ritenuto che la mancanza di dati e la limitatezza delle prove scientifiche suffragassero unicamente un'indicazione ristretta, ossia "Per il trattamento delle infezioni del tratto respiratorio inferiore causate da batteri aerobi Gram-negativi sensibili a gentamicina nei cavalli".

Valutazione del rischio

La nefrotossicità è il rischio principale posto da gentamicina per gli animali di destinazione che potrebbe verificarsi nell'ambito delle dosi terapeutiche. Dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono stati presentati - né sono stati individuati nella letteratura scientifica - studi sul margine di sicurezza dei regimi posologici attualmente approvati. Il CVMP ha raccomandato un regime posologico per i cavalli adulti di 6,6 mg/kg una volta al giorno per 3-5 giorni, accompagnato da energiche avvertenze nella letteratura sul prodotto in merito alla mancanza di dati sulla sicurezza per gli animali di destinazione. La nefrotossicità è un motivo di particolare preoccupazione nei puledri. Pertanto, il CVMP ritiene che per i puledri non debba essere specificato alcun regime posologico e che quelli attualmente approvati debbano essere eliminati dalle informazioni sul prodotto, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza per gli animali di destinazione, soprattutto riguardo alla nefrotossicità.

Un uso eccessivo di medicinali a base di gentamicina potrebbe provocare un aumento del rischio del concetto teorico di resistenza adattativa.

Misure di gestione o mitigazione del rischio

L'uso dei medicinali è stato limitato a un'indicazione per cui gentamicina è ritenuta efficace, sulla base dei dati e delle informazioni disponibili.

Viene proposto un regime posologico armonizzato da utilizzare nei cavalli adulti, che è conforme alle caratteristiche di farmacocinetica/farmacodinamica desiderate di un antibiotico concentrazione-dipendente e rispecchia i dati disponibili nei cavalli.

Avvertenze e consigli per l'uso sicuro sono stati inseriti nelle informazioni sul prodotto, che riportano la mancanza di dati sulla sicurezza per gli animali di destinazione nei cavalli e nei puledri.

Valutazione del rapporto rischi/benefici

Il CVMP ha ritenuto positivo il rapporto rischi/benefici per i medicinali veterinari iniettabili per cavalli contenenti gentamicina relativamente alla seguente indicazione:

"Per il trattamento delle infezioni del tratto respiratorio inferiore causate da batteri aerobi Gram-negativi sensibili a gentamicina nei cavalli."

Il CVMP ha ritenuto inoltre positivo il rapporto rischi/benefici per i medicinali veterinari iniettabili per cavalli contenenti gentamicina se la posologia per i soggetti adulti (con opportune avvertenze e consigli sulla posologia) viene modificata in:

"Dose singola di 6,6 mg/kg di peso corporeo, somministrata per via endovenosa una volta al giorno per 3-5 giorni consecutivi.

Per assicurare la somministrazione della dose corretta, il peso corporeo deve essere determinato nel modo più accurato possibile al fine di evitare il sottodosaggio o il sovradosaggio. Il regime posologico non deve essere superato".

Il CVMP ha ritenuto negativo il rapporto rischi/benefici per i medicinali veterinari iniettabili per cavalli contenenti gentamicina per l'impiego nei puledri. Pertanto, l'uso di tali medicinali nei puledri non è raccomandato.

Motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e dei foglietti illustrativi

Considerato che:

- sulla base dei dati disponibili, il CVMP ha ritenuto giustificata l'indicazione fornita nell'allegato III;
- sulla base dei dati disponibili, il CVMP ha ritenuto che il regime posologico dovesse essere modificato, come descritto nell'allegato III;
- sulla base dei dati disponibili, il CVMP ha ritenuto che tutte le altre indicazioni e tutti gli altri regimi posologici nei cavalli dovessero essere cancellati dalle informazioni sul prodotto;
- il CVMP ha ritenuto positivo il rapporto rischi/benefici generale per i medicinali veterinari (vedere allegato I), fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto,

il CVMP ha raccomandato di apportare variazioni alle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali veterinari contenenti gentamicina presentati in soluzioni iniettabili da somministrare ai cavalli, al fine di modificare i riassunti delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e i foglietti illustrativi come indicato nell'allegato III.

Allegato III

**Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle
caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto
illustrativo**

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

In relazione alla specie di destinazione già approvata (cavalli) deve essere utilizzata la dicitura seguente:

4.1. Specie di destinazione

Cavalli (non destinati alla produzione di alimenti).

4.2. Indicazioni per l'uso, specificando le specie di destinazione

Per il trattamento delle infezioni del tratto respiratorio inferiore causate da batteri aerobi Gram-negativi sensibili a gentamicina nei cavalli.

4.3. Controindicazioni

Non usare in casi accertati di disfunzione renale.

Non usare in caso di ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Non superare il regime posologico suggerito.

4.5. Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Cavalli

È noto che gentamicina induce nefrotossicità anche alle dosi terapeutiche. Esistono inoltre segnalazioni isolate di ototossicità associata a gentamicina. Non è stato stabilito alcun margine di sicurezza nell'ambito del regime posologico approvato. Pertanto, gentamicina ha un margine di sicurezza ristretto. Il medicinale deve essere quindi usato solo sulla base della valutazione rischio-beneficio effettuata dal veterinario responsabile per ogni singolo cavallo, tenendo conto del trattamento alternativo disponibile.

Al fine di ridurre il rischio di nefrotossicità, deve essere assicurata un'adeguata idratazione degli animali in trattamento e deve essere istituita una terapia di ripristino dei liquidi, se necessario.

È fortemente raccomandato un attento monitoraggio dei cavalli trattati con gentamicina. Tale monitoraggio comprende la valutazione dei parametri ematici pertinenti della funzione renale (ad esempio creatinina e urea) e le analisi delle urine (ad esempio rapporto gamma-glutamilttransferasi/creatinina). Si raccomanda inoltre il monitoraggio ematico terapeutico della concentrazione di gentamicina, a causa delle note variazioni individuali nelle concentrazioni plasmatiche di picco e di valle di questo principio attivo. Qualora sia disponibile il monitoraggio ematico, il picco delle concentrazioni plasmatiche target di gentamicina deve essere di circa 16-20 µg/ml.

Si deve usare particolare cautela nel somministrare gentamicina con altri medicinali potenzialmente nefrotossici (contenenti, ad esempio, FANS, furosemide e altri aminoglicosidi).

La sicurezza di gentamicina non è stata accertata nei puledri e non si conoscono gli effetti aggiuntivi di gentamicina a livello renale in tali soggetti, soprattutto se neonati. Le conoscenze attuali suggeriscono un più elevato rischio di nefrotossicità indotta da gentamicina per i puledri, in particolare se neonati, rispetto agli adulti. Le differenze a livello renale tra i puledri neonati e gli adulti comprendono una più lenta clearance di gentamicina nei primi rispetto ai secondi. Pertanto, non è stato stabilito alcun margine di sicurezza nei puledri neonati. L'uso del medicinale nei puledri non è pertanto raccomandato. Ove possibile, l'uso del medicinale deve basarsi sui test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Gentamicina è un antimicrobico battericida Gram-negativo a spettro d'azione ristretto, senza effetti sui batteri anaerobi e sui micoplasmi. Non penetra a livello intracellulare o negli ascessi e viene disattivata in presenza di residui infiammatori, ambienti poveri di ossigeno e basso pH.

Il regime posologico non deve essere superato. L'uso del medicinale non conforme alle istruzioni riportate nell'RCP incrementa il rischio di nefrotossicità e può aumentare la prevalenza di batteri resistenti a gentamicina.

Si consiglia particolare cautela in caso di impiego di gentamicina in cavalli anziani o che presentano febbre, endotossiemia, sepsi e disidratazione.

4.7. Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

La sicurezza in cavalle gravide non è nota. Tuttavia, studi su animali da laboratorio hanno evidenziato l'esistenza di nefrotossicità fetale. Usare solo conformemente alla valutazione rischio-beneficio del veterinario responsabile.

4.9. Posologia e via di somministrazione

Cavalli

Uso endovenoso.

Dose singola di 6,6 mg/kg di peso corporeo, somministrata per via endovenosa una volta al giorno per 3-5 giorni consecutivi.

Per assicurare la somministrazione della dose corretta, il peso corporeo deve essere determinato nel modo più accurato possibile al fine di evitare il sottodosaggio o il sovradosaggio. Il regime posologico non deve essere superato.

L'uso di gentamicina in puledri e neonati non è raccomandato.

4.11. Tempo(i) di attesa

Uso non autorizzato in animali che producono carne o latte per consumo umano.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: antibatterici per uso sistemico, gentamicina.

Codice ATCvet: QJ01GB03

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gentamicina solfato esercita un'azione battericida concentrazione-dipendente. Il tasso di eliminazione aumenta con l'aumentare della concentrazione di gentamicina al di sopra della concentrazione minima (MIC) per un dato patogeno Gram-negativo, con un rapporto ottimale tra concentrazione sierica massima (C_{max}) e MIC di 8-10.

Gentamicina solfato esplica l'azione battericida legandosi in modo irreversibile alle subunità ribosomiali 30S e agisce attraverso due meccanismi differenti: in un meccanismo, gentamicina può interferire con la corretta polimerizzazione e allungamento degli aminoacidi. Questo meccanismo s'innesca a concentrazioni elevate. L'altro meccanismo predomina a basse concentrazioni, nelle quali si ha un'errata lettura dei codoni che codificano per gli aminoacidi da parte del tRNA e il *proofreading* viene alterato. Ciò conduce a un errato sequenziamento degli aminoacidi e a proteine non senso.

La sostanza è altamente polare e idrofila; inoltre, il trasporto sembra essere un processo attivo strettamente legato a trasporto di elettroni, fosforilazione ossidativa e chinoni respiratori nella membrana cellulare. Gentamicina si distribuisce principalmente all'interno dei liquidi extracellulari, mentre non si distribuisce nel liquido cerebrospinale.

Gentamicina è considerata preferibilmente un antimicrobico battericida Gram-negativo a spettro d'azione ristretto (ad esempio *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*) e non ha effetti sui batteri anaerobi e sui micoplasmi. Non penetra a livello intracellulare o negli ascessi e viene disattivata in presenza di residui infiammatori, ambienti poveri di ossigeno e basso pH. Gentamicina viene eliminata immodificata dai reni attraverso filtrazione glomerulare, che comprende l'85-95% della dose.

Esistono diversi meccanismi mediante i quali vari ceppi di batteri hanno sviluppato resistenza nei confronti degli aminoglicosidi come gentamicina. La modificazione enzimatica è il tipo più comune di resistenza agli aminoglicosidi. Sono stati identificati più di 50 enzimi diversi. La modificazione enzimatica si traduce in una resistenza di livello elevato. I geni che codificano per gli enzimi modificanti gli aminoglicosidi si trovano di solito nei plasmidi e transposoni.

Esistono tre tipi di enzimi modificanti gli aminoglicosidi:

1. N-acetiltransferasi (AAC): catalizza l'acetilazione acetil CoA-dipendente di un gruppo amminico;
2. O-adeniltransferasi (ANT): catalizza l'adenilazione ATP-dipendente di un gruppo idrossilico;
3. O-fosfotransferasi (APH): catalizza la fosforilazione ATP-dipendente di un gruppo idrossilico.

Altri due meccanismi di resistenza comprendono mutazioni ribosomiali del sito di legame degli aminoglicosidi, la subunità 30S, e i batteri che riducono la permeabilità degli aminoglicosidi.

Etichettatura

In relazione alla specie di destinazione già approvata (cavalli) deve essere utilizzata la dicitura seguente:

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cavalli (non destinati alla produzione di alimenti).

8. TEMPO DI ATTESA

Uso non autorizzato in animali che producono carne o latte per consumo umano.

Foglietto illustrativo

In relazione alla specie di destinazione già approvata (cavalli) deve essere utilizzata la dicitura seguente:

4. INDICAZIONI

Per il trattamento delle infezioni del tratto respiratorio inferiore nei cavalli causate da batteri aerobi Gram-negativi sensibili a gentamicina.

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi accertati di disfunzione renale.

Non usare in caso di nota ipersensibilità al principio attivo o a uno degli eccipienti.

Non superare il regime posologico proposto.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cavalli (non destinati alla produzione di alimenti).

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Cavalli

Uso endovenoso.

Dose singola di 6,6 mg/kg di peso corporeo, somministrata per via endovenosa una volta al giorno per 3-5 giorni consecutivi.

Per assicurare la somministrazione della dose corretta, il peso corporeo deve essere determinato nel modo più accurato possibile al fine di evitare il sottodosaggio o il sovradosaggio. Il regime posologico non deve essere superato.

L'uso di gentamicina in puledri e neonati non è raccomandato.

10. TEMPO DI ATTESA

Uso non autorizzato in animali che producono carne o latte per consumo umano.

12. AVVERTENZE SPECIALI

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Cavalli

È noto che gentamicina induce nefrotossicità anche alle dosi terapeutiche. Esistono inoltre segnalazioni isolate di ototossicità associata a gentamicina. Non è stato stabilito alcun margine di sicurezza nell'ambito del regime posologico approvato. Pertanto, gentamicina ha un margine di sicurezza ristretto. Il medicinale deve essere quindi usato solo sulla base della valutazione rischio-beneficio effettuata dal veterinario responsabile per ogni singolo cavallo, tenendo conto del trattamento alternativo disponibile.

Al fine di ridurre il rischio di nefrotossicità deve essere assicurata un'adeguata idratazione degli animali in trattamento e deve essere istituita una terapia di ripristino dei liquidi, se necessario.

È vivamente raccomandato un attento monitoraggio dei cavalli trattati con gentamicina. Questo monitoraggio comprende la valutazione dei parametri ematici della funzione renale pertinenti (ad esempio creatinina e urea) e le analisi delle urine (ad esempio rapporto gamma-glutamilttransferasi/creatinina). Si raccomanda inoltre il monitoraggio ematico terapeutico della concentrazione di gentamicina, a causa delle note variazioni individuali nelle concentrazioni plasmatiche di picco e di valle di questo principio attivo. Qualora sia disponibile il monitoraggio ematico, il picco delle concentrazioni plasmatiche target di gentamicina deve essere di circa 16-20 µg/ml.

Si deve usare particolare cautela quando si somministra gentamicina con altri medicinali potenzialmente nefrotossici (contenenti, ad esempio, FANS, furosemide e altri aminoglicosidi).

La sicurezza di gentamicina non è stata stabilita nei puledri e non si conoscono gli effetti aggiuntivi della gentamicina a livello renale in tali soggetti, soprattutto neonati. Le conoscenze attuali suggeriscono un più elevato rischio di nefrotossicità indotta da gentamicina per i puledri, in particolare neonati, rispetto agli adulti. Le differenze a livello renale tra i puledri neonati e gli adulti comprendono una più lenta clearance di gentamicina nei primi rispetto ai secondi. Pertanto, non è stato stabilito alcun margine di sicurezza nei puledri neonati. L'uso del medicinale nei puledri non è pertanto raccomandato.

Ove possibile, l'uso del medicinale deve basarsi sui test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale.

Gentamicina è un antimicrobico battericida Gram-negativo a spettro d'azione ristretto, senza effetti sui batteri anaerobi e sui micoplasmi. Non penetra a livello intracellulare o negli ascessi e viene disattivata in presenza di residui infiammatori, ambienti poveri di ossigeno e basso pH.

Il regime posologico non deve essere superato. L'uso del medicinale non conforme alle istruzioni riportate nell'RCP aumenta il rischio di nefrotossicità e può aumentare la prevalenza di batteri resistenti a gentamicina.

Si consiglia particolare cautela in caso di impiego di gentamicina in cavalli anziani o che presentano febbre, endotossiemia, sepsi e disidratazione.

Gravidanza

La sicurezza in cavalle gravide non è nota. Tuttavia, studi su animali da laboratorio hanno evidenziato l'esistenza di nefrotossicità fetale. Usare solo conformemente alla valutazione rischio-beneficio del veterinario responsabile.