

Anexo I

Listado de las denominaciones, formas farmacéuticas, concentraciones de los medicamentos de uso veterinario, especies animales, solicitantes/titulares de la autorización de comercialización en los Estados Miembros

Estado Miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Concentración	Forma Farmacéutica	Especie animal
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solución inyectable	Caballo, potro, bovino, ternero, porcino, perro, gato
Bélgica	EMDOKA bvba John Lijssenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Bélgica	Emdogent 100	Gentamicin	100 mg/ml	Solución inyectable	Caballos, bovino, cerdos, perros y gatos
Bélgica	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solución inyectable	Caballos (caballos no destinados a la producción de alimentos)
Croacia	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croacia	GENTAMICIN 8%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caballos (no destinados a la producción de alimentos), cerdos, perros y gatos
Croacia	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croacia	NEOGENT	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, cerdos, caballos, perros, gatos
República Checa	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (Bologna) Italia	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Solución inyectable	Terneros, potros y lechones de un mes de edad

Estado Miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Concentración	Forma Farmacéutica	Especie animal
Dinamarca	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Solución inyectable	Caballos
Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harjumaa Estonia	Genta-100 EE	Gentamicin	100 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, equino, porcino
Alemania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Alemania	Genta 100 mg/ml	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, porcino, equino declarado no destinado al sacrificio para consumo humano, gato, perro
Alemania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Alemania	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, porcino, equino declarado no destinado al sacrificio para consumo humano, gato, perro
Alemania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemania	Gentamicin 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, porcino, equino declarado no destinado al sacrificio para consumo humano, gato, perro

Estado Miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Concentración	Forma Farmacéutica	Especie animal
Alemania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemania	Genta-Sulfat 81	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, porcino, equino declarado no destinado al sacrificio para consumo humano, gato, perro
Alemania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemania	Vepha-Gent forte	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, porcino, equino declarado no destinado al sacrificio para consumo humano, gato, perro
Alemania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Alemania	Vetogent Inj.	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, porcino, equino declarado no destinado al sacrificio para consumo humano, gato, perro
Islandia	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine	Gentamicin	100 mg/ml	Solución inyectable	Caballos
Irlanda	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Gentaject 10% Solution for Injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solución inyectable	Caballos declarados no destinados al sacrificio para consumo humano.

Estado Miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Concentración	Forma Farmacéutica	Especie animal
Letonia	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf, Alemania	Genta 100	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solución inyectable	Gatos, bovino, perros, caballos
Letonia	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solución inyectable	Cerdos, gatos, bovino, perros, caballos
Letonia	KELA N.V. St. Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Bélgica	Genta-kel 10%	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solución inyectable	Cerdos, bovino, perros, caballos
Letonia	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Alemania	Gentamycin 5	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Solución inyectable	Cerdos, gatos, bovino, perros, caballos
Lituania	CP - Pharma Handelsges. mbH Ostlalandring 13 31303 Burgdorf Alemania	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solución inyectable	Gatos, perros, bovino, cerdos, caballos
Lituania	Bela-pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Alemania	Gentacin, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	85 mg/ml	Solución inyectable	Caballo, potro, bovino, ternero, cerdo, lechón, cochinitillo, perro y gato

Estado Miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Concentración	Forma Farmacéutica	Especie animal
Lituania	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer Países Bajos	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, terneros, cerdos, lechones, caballos, gatos y perros.
Lituania	LABORATORIOS SYVA, S.A. Av. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010, León España	GENTAYET 40 mg/ml injekcinis tirpalas arkliams, galvijams, kiaulėms, šunims ir katėms	Gentamicin	40 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, equino, cerdos, perros y gatos
Malta	Laboratorios Calier S.A Barcelones 26 Place del Ramass Les Franqueses del valles Barcelona España	GENTACALIER	Gentamicin	40 mg/ml	Solución inyectable	Perro, gato, cerdo, lechones, bovino, terneros, caballos
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	Solución inyectable	Bovino, caballos, perros y gatos
Eslovaquia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia Bologna Italia	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	Gentamicin	50 mg/ml	Solución inyectable	Potros, terneros, lactantes (el primer mes de vida)
España	SUPER S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona España	GENDIAN-400	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solución inyectable	Caballos no destinados a la producción de alimentos, bovino, perros y gatos

Estado Miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Concentración	Forma Farmacéutica	Especie animal
España	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. Barcelona - Ripoll, Km 17 08150 Parets del Vallès Barcelona España	GENDIAN-600	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Solución inyectable	Caballos no destinados a la producción de alimentos, bovino, perros y gatos
España	FATRO IBERICA, S.L. Constitución, 1 Planta baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona España	GENTA 50	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	50 mg/ml	Solución inyectable	Caballos no destinados a la producción de alimentos, bovino, perros y gatos
España	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Genta Equine 100 mg/ml Solution for injection	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	100 mg/ml	Solución inyectable	Caballos (caballo no destinado a la producción de alimentos)
España	LABORATORIOS CALIER, S.A. C/ Barcelonés, 26 08520 Les Franqueses del Valles Barcelona España	GENTACALIER	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solución inyectable	Caballos no destinados a la producción de alimentos, bovino, perros y gatos
España	POLICHEM S.L.U. C/ Prudenci Bertrana, 5 Polígono Industrial Agro-Reus Reus 43206 Tarragona España	GENTACHEM	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solución inyectable	Caballos no destinados a la producción de alimentos, bovino, perros y gatos
España	B.BRAUN VETCARE, S.A. Crta. Tarrasa, 121 Rubí Barcelona España	GENTAMICINA 6% BRAUN USO VETERINARIO	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	60 mg/ml	Solución inyectable	Equino no destinado a consumo humano, perros, gatos

Estado Miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Concentración	Forma Farmacéutica	Especie animal
España	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona España	GENTAMICINA GANADEXIL	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	35 mg/ml	Solución inyectable	Caballos, bovino, perros y gatos
España	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A. Polígono Industrial de Vallecas. C/ Luis I s/n. 28031 Madrid España	GENTAMICIVEN	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solución inyectable	Caballos no destinados a la producción de alimentos, bovino, perros y gatos
España	LABIANA LIFE SCIENCE, S.A. C/ Venus, 26 Can Parellada Industrial Terrassa 08228 Barcelona España	GENTASOL 80	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	80 mg/ml	Solución inyectable	Caballos no destinados a la producción de alimentos, bovino, perros y gatos
España	MEVET, S.A.U Poligono Industrial El Segre, Parcela 409-410 25191 Lérida España	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solución inyectable	Caballos no destinados a la producción de alimentos, bovino, perros y gatos
España	LABORATORIOS SYVA, S.A.U. Avda. Parroco Pablo Diez, 49- 57 24010 León España	GENTAYET	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solución inyectable	Caballos no destinados a la producción de alimentos, bovino, perros y gatos

Estado Miembro de la UE/EEE	Solicitante/Titular de la autorización de comercialización	Denominación del medicamento	DCI	Concentración	Forma Farmacéutica	Especie animal
España	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Vía Augusta, 302 08017 Barcelona España	MAYCOLI INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solución inyectable	Caballos no destinados a la producción de alimentos, bovino y cerdos
España	CENAVISA Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Tarragona) España	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solución inyectable	Bovino (terneros de hasta 250 kg), porcino (lechones lactantes), equino no destinado a consumo humano, perros y gatos
España	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid España	VETERSAN GENTAMICINA	Gentamicin (as gentamicin sulphate)	40 mg/ml	Solución inyectable	Caballos no destinados a la producción de alimentos, bovino, perros y gatos
Suecia	Franklin Pharmaceuticals Ltd. Athboy Road Trim Co. Meath Irlanda	Gentaject vet	Gentamicin	100 mg/ml	Solución inyectable	Caballo
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	Solución inyectable	Caballos (no destinados a la producción de alimentos)

Anexo II

Fundamentos y conclusiones científicas para la enmienda de los resúmenes de características del producto, etiquetado y prospectos

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos de uso veterinario que contienen gentamicina presentados como soluciones inyectables para administración a caballos (véase el Anexo I)

1. Introducción

La gentamicina es un antimicrobiano aminoglucósido indicado para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas. Se utiliza normalmente en forma de sulfato. En medicina veterinaria la gentamicina se utiliza principalmente como solución inyectable en porcino, bovino y caballos y como solución oral en aves de corral. También se utiliza en medicina humana, normalmente como solución inyectable de administración intramuscular. Actualmente, está incluida en la lista de medicamentos imprescindibles de uso humano de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Una solicitud del medicamento Genta Equine 10 % solución inyectable para caballos, que contenía gentamicina como sustancia activa, fue presentada a Dinamarca en calidad de Estado Miembro concernido en un procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM) contemplado en la base legal del artículo 13(1) de la Directiva 2001/82/EC, es decir, una solicitud genérica. El medicamento de referencia es Gentaject 10 % solución inyectable para caballos, que está autorizado en Irlanda desde 1988 (VPA 10976/2/1; Franklin Pharmaceuticals Ltd). Como el medicamento de referencia sólo se encuentra autorizado en Irlanda, se ha aplicado el concepto del medicamento de referencia europeo en este PRM. Durante este PRM, Dinamarca observó que el medicamento de referencia y el genérico poseían indicaciones y pautas de administración diferentes.

La relativamente baja dosis autorizada y los patógenos diana indicados para Gentaject 10 % solución inyectable proporcionaron la base a Dinamarca para tener dudas sobre si las indicaciones propuestas y la pauta de administración de este medicamento están respaldadas por los datos adecuados, teniendo en cuenta las últimas publicaciones científicas. Se cuestionó si el medicamento es eficaz para estas indicaciones y si las bajas dosis autorizadas pueden a su vez aumentar los índices de resistencia entre las bacterias equinas a la gentamicina. Además, las dosis autorizadas más altas (por ej. Genta Equine 10 % solución inyectable) pueden suponer una amenaza para la seguridad de la especie de destino debido a la conocida nefrotoxicidad de la gentamicina. Por consiguiente, el uso de estos medicamentos puede presentar un serio riesgo para la salud animal en términos de falta de eficacia, así como para la seguridad de la especie de destino. Asimismo, el desarrollo de resistencia antimicrobiana frente a la gentamicina presentaría un serio riesgo tanto para la salud de las personas como para la de los animales.

Se entendió que las indicaciones no serían exclusivas para estos dos medicamentos y que otros medicamentos veterinarios inyectables que contienen gentamicina para uso en caballos autorizados en la UE tendrían autorizadas dosis diferentes, y que las preocupaciones y consideraciones serían aplicables a estas por igual.

Por consiguiente, el 14 de febrero de 2014, Dinamarca presentó ante la Agencia Europea de Medicamentos ("la Agencia") una notificación de consulta en virtud del artículo 35 de la Directiva 2001/82/EC, para todos los medicamentos de uso veterinario que contengan gentamicina presentados como soluciones inyectables para ser administradas a caballos. Se le solicitó al Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) que armonizara la(s) indicación(es) y la posología de los medicamentos de la consulta, teniendo en cuenta los datos disponibles y en particular con respecto a la seguridad de la especie de destino.

Los procedimientos de consulta contemplados en el artículo 35 de la Directiva 2001/82/EC requieren referir una pregunta claramente formulada al Comité. El CVMP señala que en virtud del artículo 36 de la Directiva, su obligación es considerar el asunto de la consulta y emitir una opinión fundamentada dentro de un plazo de tiempo adecuado. El objetivo de los procedimientos de consulta queda limitado a la

evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso veterinario. Por consiguiente, sólo se han tenido en cuenta las preguntas científicas planteadas al CVMP en la notificación de la consulta y se presentan a continuación.

El CVMP indica que no existe -LMR para la gentamicina en caballos. Se da por supuesto que las autorizaciones de comercialización de los medicamentos a los que se refiere este procedimiento de consulta han sido concedidas por las autoridades nacionales competentes conforme al artículo 6(3) de la Directiva 2001/82/EC. La interpretación de la legislación europea y la consideración del cumplimiento de las disposiciones legales del artículo 6(3) de la Directiva no son competencia del Comité y por consiguiente estas cuestiones no se contemplan en la valoración del procedimiento de consulta.

2. Discusión de los datos disponibles

Actualmente, los medicamentos inyectables de uso veterinario que contienen gentamicina para uso en caballos están autorizados en la UE para el tratamiento de diversas indicaciones, incluyendo algunas tan amplias como infecciones de las vías respiratorias, gastrointestinales y del tracto genitourinario, causadas por diversos patógenos. Esto se debe principalmente a su rápido efecto bactericida frente a bacterias Gram-negativas para las cuales las opciones de tratamiento disponibles son limitadas, su estabilidad química y a la sinergia con antibióticos betalactámicos. La posología autorizada varía ampliamente, oscilando entre dosis de 2-10 mg/kg de peso vivo a intervalos de 8-24 horas durante 3-5 días.

La mayoría de los medicamentos inyectables para caballos que contienen gentamicina fueron autorizados inicialmente en los años 80 y 90 y (en comparación con los requisitos actuales) sólo hay disponibles datos muy limitados que respalden las indicaciones o la posología en caballos.

Indicaciones de uso

Como sólo se dispone de datos muy limitados que apoyen todas las indicaciones en caballos, el CVMP centró su revisión principalmente en la evaluación de las publicaciones científicas actuales y de los datos sobre concentración mínima inhibitoria (-CMI).

El Comité llegó a la conclusión de que la mayor parte de las amplias indicaciones actuales no estarían justificadas por los datos. La falta de datos y la escasa evidencia científica sólo justificarían una indicación limitada, es decir, «tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias inferiores en caballos causadas por bacterias aerobias Gram-negativas sensibles a la gentamicina». Esta indicación es coherente con el patrón de distribución de la gentamicina, que se encuentra principalmente en el líquido extracelular.

El Comité consideró que para otras indicaciones en caballos de medicamentos inyectables con gentamicina, los solicitantes/titulares de la autorización de comercialización (TAC) tendrían que presentar datos adecuados después de los requisitos actuales.

Posología

Solo se facilitó un estudio patentado en apoyo a la posología autorizada de un medicamento incluido en el ámbito de esta consulta. El CVMP consideró que este estudio era de escaso valor para su evaluación. Todas las demás posologías parecen haberse autorizado en base a informes de expertos, publicaciones científicas y características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Además, la gentamicina es conocida por ser uno de los aminoglucósidos más nefrotóxicos, con un margen de seguridad muy estrecho, algo de especial preocupación en animales jóvenes como por ejemplo los potros. Sin embargo, no se han realizado estudios de seguridad en la especie de destino con un diseño del estudio científico acreditado,

como se recomienda en la Directriz 43¹ del VICH (Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el registro de Medicamentos de Uso Veterinario) sobre seguridad en especie de destino, que abarquen las pautas posológicas autorizadas y las vías de administración en caballos adultos y potros, en particular con respecto a la nefrotoxicidad inducida por la gentamicina. El Grupo de Trabajo de Antimicrobianos (AWP) y el Grupo de Trabajo de Eficacia (EWP) del CVMP fueron consultados acerca de varios aspectos de la posología segura de gentamicina en caballos.

Basándose en todas las evidencias disponibles, el CVMP consideró que una sola dosis diaria de 6,6 mg de gentamicina/kg de peso vivo, administrada por vía intravenosa, proporcionaría una dosis eficaz, teniendo en cuenta las características farmacocinéticas y farmacodinámicas deseadas en un antimicrobiano concentración-dependiente, es decir, con un índice Concentración máxima en suero (C_{max})/CMI óptimo de 8-10, y asumiendo una CMI bacteriana ≤ 2 µg/ml. El CVMP consideró que esta dosis estaba respaldada por experiencias clínicas, teniendo en cuenta que una única administración diaria reduciría el riesgo de nefrotoxicidad en caballos adultos (en comparación con administraciones diarias más frecuentes) y también el riesgo del concepto teórico de resistencia adaptativa.

Por consiguiente, el Comité concluyó que una única dosis de 6,6 mg de gentamicina/kg de peso vivo administrada por vía intravenosa una vez al día durante 3-5 días consecutivos proporcionaría una dosis eficaz en caballos adultos, cuando se utiliza conforme a la Ficha Técnica.

Sin embargo, se admitió que los potros, especialmente los neonatos, son muy diferentes de los caballos adultos en lo que se refiere a una posología eficaz y a la seguridad en la especie de destino. La farmacocinética de la gentamicina varía considerablemente en las primeras 2 semanas de la vida de un potro: las concentraciones plasmáticas de gentamicina son más difíciles de alcanzar en los potros neonatos y la gentamicina se retiene durante más tiempo en el organismo, especialmente en los riñones, en comparación con los adultos, dando lugar a una mayor posibilidad de nefrotoxicidad inducida por gentamicina. Se considera que la seguridad en la especie de destino de los medicamentos inyectables con gentamicina para caballos no está demostrada para su uso en potros. Por lo tanto, no se recomienda el uso de los medicamentos en potros.

3. Evaluación beneficio-riesgo Actualmente, los medicamentos inyectables de uso veterinario que contienen gentamicina para uso en caballos están autorizados en la UE para el tratamiento de diversas indicaciones, incluyendo algunas tan amplias como infecciones de las vías respiratorias, gastrointestinales y del tracto genitourinario, causadas por diversos patógenos. Las pautas de tratamiento autorizadas varían ampliamente, oscilando entre dosis de 2-10 mg/kg de peso vivo a intervalos de 8-24 horas durante 3-5 días.

Sólo hay disponibles datos muy limitados que respalden el abanico de indicaciones y posologías y se le pidió al CVMP que revisara los datos disponibles y que recomendara las indicaciones justificadas científicamente y una posología segura y eficaz en caballos.

Evaluación del beneficio

La gentamicina se utiliza como tratamiento de primera o segunda elección en diversas situaciones clínicas en caballos. Esto se debe principalmente a su rápido efecto bactericida frente a bacterias Gram-negativas, su estabilidad química y la sinergia con los antimicrobianos betalactámicos.

Además sólo disponemos de unas pocas opciones de tratamiento para las infecciones gramnegativas en caballos y la experiencia clínica ha demostrado que la gentamicina es efectiva en caballos adultos a una dosis única diaria de 6,6 mg/kg de peso vivo (por vía intravenosa) durante 3-5 días.

Existen datos insuficientes que apoyen las indicaciones autorizadas actualmente. El CVMP consideró que la falta de datos y la escasa evidencia científica sólo justifican una indicación limitada, es

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

decir, «tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias inferiores en caballos causadas por bacterias aerobias Gram-negativas sensibles a la gentamicina».

Evaluación del riesgo

La nefrotoxicidad es el riesgo principal de la gentamicina en la especie de destino que podría producirse dentro de las dosis terapéuticas. Ni los TAC han presentado estudios del margen de seguridad de las pautas posológicas autorizadas actualmente, ni tampoco han encontrado en las publicaciones científicas. El CVMP recomendó una posología para caballos adultos de 6,6 mg/kg una vez al día durante 3-5 días, acompañada de importantes advertencias en los textos del medicamento acerca de la falta de datos sobre la seguridad en la especie de destino. La nefrotoxicidad es una preocupación en los potros. Por lo tanto, el CVMP considera que no se debe especificar ninguna posología para los potros y que las posologías autorizadas actualmente deben eliminarse de la información del medicamento, debido a la falta de datos sobre la seguridad en la especie de destino, especialmente referentes a la nefrotoxicidad.

El uso excesivo de medicamentos con gentamicina podría provocar un aumento del riesgo del concepto teórico de resistencia adaptativa.

Gestión del riesgo o medidas de atenuación

El uso de los medicamentos ha quedado limitado a una indicación para la cual la gentamicina se considera eficaz en función de la información y datos disponibles.

Se propone el uso de una posología armonizada en caballos adultos, que se ajusta a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas deseadas en un antimicrobiano concentración-dependiente y que refleje los datos disponibles en caballos.

En la información del medicamento se han incluido advertencias y consejos para un uso seguro, que reflejan la falta de datos de seguridad en la especie de destino en caballos y potros.

Evaluación del balance beneficio-riesgo

El CVMP consideró la relación beneficio-riesgo de los medicamentos inyectables de uso veterinario que contienen gentamicina en caballos positiva para la siguiente indicación:

«Tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias inferiores en caballos causadas por bacterias aerobias Gram-negativas sensibles a la gentamicina». El CVMP también consideró positiva la relación beneficio-riesgo de los medicamentos inyectables de uso veterinario que contienen gentamicina cuando la posología en caballos adultos (con las pertinentes advertencias y consejos sobre la administración) se que a:

«Dosis única de 6,6 mg/kg de peso vivo por vía intravenosa una vez al día durante 3-5 días consecutivos.

Debe determinarse el peso de los animales con la mayor exactitud posible para evitar una infra o sobredosificación. La posología no debe excederse.»

El CVMP consideró la relación beneficio-riesgo de los medicamentos inyectables de uso veterinario que contienen gentamicina en caballos negativa para su uso en potros. Por consiguiente, no se recomienda el uso de los medicamentos en potros.

Fundamentos para la enmienda de los resúmenes de características del producto, etiquetado y prospectos

Considerando:

- Que basándose en los datos disponibles, el CVMP consideró que la indicación tal y como figura en el Anexo III estaba justificada;
- Que basándose en los datos disponibles, el CVMP consideró que la posología tendría que ser modificada como se describe en el Anexo III;
- Que basándose en los datos disponibles, el CVMP consideró que todas las demás indicaciones y posologías en caballos tendrían que ser eliminadas de la información del medicamento;
- el CVMP consideró que la relación beneficio-riesgo es positiva para los medicamentos de uso veterinario (véase el Anexo I), sujeto a las enmiendas en la información del medicamento;

el CVMP recomendó variaciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos de uso veterinario que contienen gentamicina presentados como soluciones inyectables para ser administrados a caballos, con el fin de modificar los resúmenes de características del producto, el etiquetado y los prospectos según se establece en el Anexo III.

Anexo III

Enmiendas en las secciones relevantes del resumen de características del producto, etiquetado y prospecto

Resumen de las características del producto

Con relación a la especie de destino caballos ya autorizada deberá utilizarse la redacción siguiente:

4.1. Especies de destino

Caballos no destinados a consumo humano.

4.2. Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias inferiores en caballos causadas por bacterias aerobias Gram-negativas sensibles a la gentamicina.

4.3. Contraindicaciones

No usar en casos conocidos de disfunción renal.

No usar en caso de hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a algún excipiente.

No exceder la posología recomendada.

4.5. Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Caballos:

La gentamicina es conocida por inducir nefrotoxicidad incluso a dosis terapéuticas. También existen casos aislados de ototoxicidad por gentamicina. No ha quedado demostrado el margen de seguridad con la posología autorizada. De por sí, la gentamicina posee un margen de seguridad estrecho. Por lo tanto, el medicamento deberá utilizarse únicamente de acuerdo con la evaluación riesgo-beneficio efectuada por el veterinario responsable de cada caballo, teniendo en cuenta un tratamiento alternativo disponible.

Para disminuir el riesgo de nefrotoxicidad, se debe asegurar la adecuada hidratación de los animales en tratamiento y, si fuera necesario, instaurar fluidoterapia.

Se recomienda la monitorización estrecha de los caballos tratados con gentamicina. Esta monitorización incluye evaluar los parámetros sanguíneos renales relevantes (por ej. creatinina y urea) y un urianálisis (por ej. cociente gamma-glutamil transferasa/creatinina). También se recomienda monitorizar la concentración de gentamicina en sangre debido a las conocidas variaciones individuales en los animales de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas de gentamicina. Cuando se disponga del control sanguíneo, las concentraciones máximas límite de gentamicina en plasma deberán ser aproximadamente de 16-20 µg/ml.

Se debe tener especial precaución cuando se administra gentamicina con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos (que contengan por ej. un AINE, furosemida y otros aminoglucósidos).

No ha quedado demostrada la seguridad de la gentamicina en potros y existe una falta de conocimiento de los efectos adicionales de la gentamicina en los riñones de los potros, especialmente en neonatos. El conocimiento actual sugiere que los potros, especialmente los neonatos, corren un riesgo mayor de nefrotoxicidad inducida por la gentamicina en comparación con los adultos. Las diferencias entre los riñones de los potros neonatos y de los adultos incluyen un aclaramiento más lento de la gentamicina en los potros. No ha quedado demostrado el margen de seguridad en potros neonatos. Por tanto, no se recomienda utilizar el medicamento en potros.

Siempre que sea posible, el uso del medicamento debe basarse en los ensayos de sensibilidad de las bacterias aisladas del animal enfermo. La gentamicina es un antimicrobiano bactericida Gram-negativo de espectro reducido, sin actividad frente a bacterias anaerobias y micoplasmas. La gentamicina no penetra a nivel intracelular ni en los abscesos. La gentamicina se inactiva en presencia de detritus inflamatorios, ambientes con poco oxígeno y pH bajo.

La posología no debe excederse. El uso del medicamento en condiciones distintas a las recomendadas en la Ficha Técnica incrementa el riesgo de nefrotoxicidad y puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la gentamicina.

Se recomienda una mayor precaución si se utiliza la gentamicina en caballos de edad avanzada o con fiebre, endotoxemia, sepsis y deshidratación.

4.7. Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

No ha quedado demostrada la seguridad en yeguas gestantes. No obstante, los estudios efectuados en animales de laboratorio han demostrado efectos nefrotóxicos para el feto. Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

4.9. Posología y vía de administración

Caballos:

Vía intravenosa. Dosis única de 6,6 mg/kg de peso vivo por vía intravenosa una vez al día durante 3-5 días consecutivos.

Debe determinarse el peso de los animales con la mayor exactitud posible para evitar una infra o sobredosificación. La posología no debe excederse.

No se recomienda utilizar la gentamicina en potros y neonatos.

4.11. Tiempo(s) de espera

Su uso no está autorizado en animales cuya carne o leche se utiliza para consumo humano.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, gentamicina.

Código ATCvet: QJ01GB03

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La muerte bacteriana que ejerce el sulfato de gentamicina es de tipo concentración-dependiente. Su tasa de eficacia se incrementa a medida que la concentración de gentamicina aumenta por encima de la concentración mínima (CMI) para un patógeno Gram-negativo determinado, con un índice Concentración máxima en suero (C_{max})/CMI óptimo de 8-10.

El sulfato de gentamicina ejerce su acción bactericida mediante la unión irreversible a la subunidad 30S ribosomal y actúa a través de dos mecanismos diferentes. En uno de los mecanismos, la gentamicina puede interferir con la polimerización correcta de aminoácidos y con la elongación. Este mecanismo tiene lugar a concentraciones elevadas. El otro mecanismo predomina a concentraciones bajas y en él, los codones de aminoácidos son malinterpretados por el ARNt, alterándose el proceso de corrección de errores. Esto da lugar a una secuenciación de aminoácidos incorrecta y a proteínas aberrantes.

La sustancia es altamente polar, hidrofílica y el transporte parece ser un proceso activo estrechamente ligado al transporte de electrones, la fosforilación oxidativa y las quinonas respiratorias de la membrana celular. La gentamicina se distribuye principalmente en los líquidos extracelulares. La gentamicina no se distribuye en el líquido cefalorraquídeo.

La gentamicina se considera principalmente como un antimicrobiano bactericida Gram-negativo de espectro reducido (por ej. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*). La gentamicina no tiene actividad frente a bacterias anaerobias y micoplasmas. La gentamicina no penetra a nivel intracelular ni en los abscesos.

La gentamicina se inactiva en presencia de detritus inflamatorios, ambientes con poco oxígeno y pH bajo. La gentamicina se excreta de manera inalterada por el riñón mediante filtración glomerular, incluyendo el 85-95% de la dosis.

Existen diversos mecanismos mediante los cuales varias cepas bacterianas han desarrollado resistencia a los aminoglucósidos como la gentamicina. La modificación enzimática es el tipo más frecuente de resistencia a los aminoglucósidos. Se han identificado más de 50 enzimas diferentes. La modificación enzimática da lugar a una resistencia de alto nivel. Los genes que codifican las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos se encuentran generalmente en plásmidos y transposones.

Existen tres tipos de enzimas modificadoras de los aminoglucósidos:

1. N-Acetiltransferasas (AAC) – cataliza la acetilación acetil CoA-dependiente de un grupo amino
2. O-Adeniltransferasas (ANT) – cataliza la adenilación ATP dependiente de un grupo hidroxilo
3. O-Fosfotransferasas (APH) – cataliza la fosforilación ATP dependiente de un grupo hidroxilo

Otros dos mecanismos de resistencia incluyen las mutaciones ribosomales del lugar de unión de los

aminoglucósidos, la subunidad 30S y las bacterias que disminuyen la permeabilidad de los aminoglucósidos.

Etiquetado:

Con relación a la especie de destino caballos ya autorizada deberá utilizarse la redacción siguiente:

5. ESPECIES DE DESTINO

Caballos no destinados a consumo humano.

8. TIEMPO DE ESPERA

Su uso no está autorizado en animales que estén produciendo carne o leche para consumo humano.

Prospecto:

Con relación a la especie de destino caballos ya autorizada deberá utilizarse la redacción siguiente:

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias inferiores en caballos causadas por bacterias aerobias Gram-negativas sensibles a la gentamicina.

5. CONTRAINDICACIONES

No usar en casos conocidos de disfunción renal.

No usar en caso de hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a algún excipiente.

No exceder la posología recomendada.

7. ESPECIES DE DESTINO

Caballos no destinados a consumo humano.

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Caballos:

Vía intravenosa. Dosis única de 6,6 mg/kg de peso vivo por vía intravenosa una vez al día durante 3-5 días consecutivos.

Debe determinarse el peso de los animales con la mayor exactitud posible para evitar una infra o sobredosificación. La posología no debe excederse.

No se recomienda utilizar la gentamicina en potros y neonatos.

10. TIEMPO DE ESPERA

Su uso no está autorizado en animales cuya carne o leche se utiliza para consumo humano.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Precauciones especiales para su uso en animales:

Caballos:

La gentamicina es conocida por inducir nefrotoxicidad incluso a dosis terapéuticas. También existen casos aislados de ototoxicidad por gentamicina. No ha quedado demostrado el margen de seguridad con la

posología autorizada. De por sí, la gentamicina posee un margen de seguridad estrecho. Por lo tanto, el medicamento deberá utilizarse únicamente de acuerdo con la evaluación riesgo-beneficio efectuada por el veterinario responsable de cada caballo, teniendo en cuenta un tratamiento alternativo disponible.

Para disminuir el riesgo de nefrotoxicidad, se debe asegurar la adecuada hidratación de los animales en tratamiento y, si fuera necesario, instaurar fluidoterapia.

Se recomienda la monitorización estrecha de los caballos tratados con gentamicina. Esta monitorización incluye evaluar los parámetros sanguíneos renales relevantes (por ej. creatinina y urea) y un urianálisis (por ej. cociente gamma-glutamil transferasa/creatinina). También se recomienda monitorizar la concentración de gentamicina en sangre debido a las conocidas variaciones individuales en los animales de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas de gentamicina. Cuando se disponga del control sanguíneo, las concentraciones máximas límite de gentamicina en plasma deberán ser aproximadamente de 16-20 µg/ml.

Se debe tener especial precaución cuando se administra gentamicina con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos (que contengan por ej. un AINE, furosemida y otros aminoglucósidos).

No ha quedado demostrada la seguridad de la gentamicina en potros y existe una falta de conocimiento de los efectos adicionales de la gentamicina en los riñones de los potros, especialmente en neonatos. El conocimiento actual sugiere que los potros, especialmente los neonatos, corren un riesgo mayor de nefrotoxicidad inducida por la gentamicina en comparación con los adultos. Las diferencias entre los riñones de los potros neonatos y de los adultos incluyen un aclaramiento más lento de la gentamicina en los potros. No ha quedado demostrado el margen de seguridad en potros neonatos. Por tanto, no se recomienda utilizar el medicamento en potros.

Siempre que sea posible, el uso del medicamento debe basarse en los ensayos de sensibilidad de las bacterias aisladas del animal enfermo. La gentamicina es un antimicrobiano bactericida Gram-negativo de espectro reducido, sin actividad frente a bacterias anaerobias y micoplasmas. La gentamicina no penetra a nivel intracelular ni en los abscesos. La gentamicina se inactiva en presencia de detritus inflamatorios, ambientes con poco oxígeno y pH bajo.

La posología no debe excederse. El uso del medicamento en condiciones distintas a las recomendadas en la Ficha Técnica incrementa el riesgo de nefrotoxicidad y puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la gentamicina.

Se recomienda una mayor precaución si se utiliza la gentamicina en caballos de edad avanzada o con fiebre, endotoxemia, sepsis y deshidratación.

Gestación:

No ha quedado demostrada la seguridad en yeguas gestantes. No obstante, los estudios efectuados en animales de laboratorio han demostrado efectos nefrotóxicos para el feto. Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.