

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, concentraciones de los medicamentos veterinarios, especies animales, vías de administración, solicitantes/titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Wien Austria	Gentavan 5%- Durchstichflasche für Tiere	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Bovino, terneros, porcino, caballos, potros, perros, gatos	SC, IM, IV lenta
Bélgica	EMDOKA bvba John Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium	Emdogent 100	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, caballos, perros, gatos	SC, IM, IV lenta
Bélgica	VMD nv Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Gentaveto 5	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Porcino	IM
Bélgica	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-Kel 5%	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Vacuno (terneros)	IM
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 10% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 10% solution for injection	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, perros, gatos	IM, SC, IV

Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 4% инжекционен разтвор GENTAMYCIN 4% solution for injection	gentamicina	40 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, perros, gatos	IM, SC, IV
Bulgaria	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	ГЕНТА-100 GENTA-100	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Bovino, terneros, porcino	IM
Bulgaria	VetProm JSC 26, Otets Paisii Str 2400 Radomir Bulgaria	ГЕНТАМИЦИН 40 mg/ml инжекционен разтвор / GENTAMICIN 40 mg/ml solutio pro injectionibus	gentamicina	40 mg/ml	solución inyectable	Terneros, porcino, perros, gatos	IM, SC
Croacia	Krka - Farma d.o.o. Radnička cesta 48 10000 Zagreb Croatia	GENTAMICIN 80 mg/mL	gentamicina	80 mg/ml	solución inyectable	Bovino, caballos no destinados a consumo humano, porcino, perros, gatos	IM (bovino, porcino), IV (caballos), SC (perros, gatos)
Croacia	PROPHARMA VET d.o.o. Vijenac A. Cesarca 16 31000 Osijek Croatia	NEOGENT	gentamicina	80 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, caballos, perros, gatos	IM, SC

Chipre	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT, 50 mg/ml, solution for injection for calves and piglets up to one month old.	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Terneros y lechones de hasta un mes de edad	IM, SC, IV lenta
Chipre	Dimitrios Christophorou 169 Tseriou Av. 2048 Strovolos Nicosia Cyprus	Gentamycin 5% 50mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, σκύλους και γάτες	gentamicina	85.0 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, perros, gatos	IM, SC, IV lenta
República Checa	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	AAGENT 50 mg/ml injekční roztok	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Terneros, potros y lechones de un mes de edad	IM, SC, IV lenta
República Checa	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-KEL 50 000 IU/ml injekční roztok	gentamicina	81 mg/ml	solución inyectable	Terneros, porcino, perros	IM, IV
Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100 EE	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Bovino, porcino, caballos	IM

Estonia	Interchemie werken "De Adelaar" Eesti AS Vanapere tee 14, Pringi 74001 Viimsi Harju County Estonia	Genta-100	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Bovino, porcino	IM
Estonia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Terneros, perros	IM, IV, SC
Estonia	Huvepharma AD 33 James Boucher Blvd. Sofia 1407 Bulgaria	Gentacin	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Terneros, perros	IM, IV
Francia	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	PANGRAM 4 %	gentamicina	40000 UI/ml	solución inyectable	Terneros, perros, gatos	IM, IV
Francia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	FORTICINE SOLUTION	gentamicina	40000 UI/ml	solución inyectable	Terneros	IM, IV
Francia	VIRBAC 1ere Avenue 2065 MLID 06516 Carros Cedex France	G.4	gentamicina	40000 UI/ml	solución inyectable	Terneros, perros, gatos	IM, IV

Francia	CEVA SANTE ANIMALE 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	VETRIGEN	gentamicina	50000 UI/ml	solución inyectable	Terneros, lechones	IM
Alemania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Bovino, porcino, caballos no destinados a consumo humano, perros, gatos	IM, IV, SC
Alemania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Vepha-Gent forte	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Bovino, porcino, caballos no destinados a consumo humano, perros, gatos	IM, IV, SC
Alemania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Bovino, porcino, caballos no destinados a consumo humano, perros, gatos	IM, IV, SC
Alemania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Gentamicin 50	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Bovino, porcino, caballos no destinados a consumo humano, perros, gatos	IM, IV, SC

Alemania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Genta-Sulfat 81	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Bovino, porcino, caballos no destinados a consumo humano, perros, gatos	IM, IV, SC
Alemania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Vetogent Inj.	gentamicina	85 mg/ml	solución inyectable	Bovino, porcino, caballos no destinados a consumo humano, perros, gatos	IM, IV, SC
Alemania	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentafromm	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, perros, gatos	IM, IV, SC
Alemania	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 NL-5531 AE Bladel The Netherlands	Genta 5%	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, perros, gatos, aves domésticas	IM, IV, SC
Grecia	PROVET SA Aspropyrgos Attikis 19300 Greece	GENTAMICIN/PROVET	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Terneros, perros, gatos	IM
Grecia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTAKEL	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Terneros, porcino, perros	IM

Hungría	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neogent 5 % injekció A.U.V.	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, perros	vacuno, porcino: IM perros: IM o SC
Irlanda	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta 50 mg/ml solution for injection.	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Ganado bovino	IM
Italia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Terneros, lechones (en el primer mes de vida)	IM, SC, IV lenta
Italia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 10%	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Terneros, lechones (en el primer mes de vida)	IM, SC, IV lenta
Italia	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Affarosa, 4 42010 Rio Saliceto (Reggio Emilia) Italy	Gentabiotic	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Terneros, lechones, perros, gatos	IM, IV, endoperitoneal
Letonia	Huvepharma EOOD 3A Nikolay Haytov street Sofia 1113 Bulgaria	Gentacin	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, caballos, perros, gatos	IM, IV, SC

Letonia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentamycin 5	gentamicina	85 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, caballos, perros, gatos	IM, IV, SC
Letonia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta- 100	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Bovino, caballos, perros, gatos	IM, IV, SC
Letonia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 10%	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, caballos, perros	IM, IV, SC
Letonia	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprima gentamicina sulfato sulfadimetox ina	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, caballos, perros, gatos	IM
Letonia	Bremer Pharma GmbH Werkstr. 42 34414 Warburg Germany	Gentamicin BREMER PHARMA	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, perros, gatos	IM, SC, IV lenta
Letonia	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Genta-kel 5%	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, perros	IM, SC, IV lenta

Letonia	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Bovino, caballos, perros, gatos	IM, SC, IV lenta
Lituania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Genta 100 mg/ml, injekcinis tirpalas	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, caballos, perros, gatos	IM, IV, SC
Lituania	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT, injekcinis tirpalas	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Bovino, terneros, porcino, lechones, caballos, perros, gatos	IM, IV, SC
Lituania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Gentacin, injekcinis tirpalas	gentamicina	85 mg/ml	solución inyectable	Bovino, terneros, porcino, lechones, lechones destetados, caballos, potros, perros, gatos	IM, IV, SC
Lituania	Interchemie werken "de Adelaar" B.V. Hoosterweg 26a 5811 AC Castenray The Netherlands	GENTA 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Bovino, terneros, porcino	IM

Malta	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	Gentacen	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Terneros de hasta 13 semanas	IM
Malta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	Gentaprim	trimetoprima gentamicina sulfadimetox ina	40 mg/ml 30 mg/ml 200 mg/ml	solución inyectable	Bovino, porcino	IM
Malta	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER	gentamicina	40 mg/ml	solución inyectable	Bovino, terneros, porcino, lechones	IM, IV lenta
Portugal	IAPSA PORTUGUESA PECUÁRIA, LDA Avenida do Brasil nº 88 7º Esq 1700-073 Lisboa Portugal	GENTAYET 40 mg/ml solução injectável	gentamicina	40 mg/ml	solución inyectable	Bovino, caballos, perros, gatos	IM, IV lenta
Portugal	KELA NV Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	GENTA-kel 05, solução injectável para bovinos, suínos, cães, gatos	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, perros, gatos	IM, SC (solo perros)

Portugal	VETLIMA - SOC. DISTRIBUIDORA DE PROD. AGRO-PECUÁRIOS, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	GENTAVET solução injectavel	gentamicina	40 mg/ml	solución inyectable	Bovino (terneros), porcino (lechones), aves (pollos, pavos), perros, gatos	IM, IV lenta
Rumanía	Alapis SA 19 300 Aspropyrgos mailbox 26 Athens Greece	GENTAMICIN 5% Gentamicin Provet 50mg/ml	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Terneros, lechones, perros, gatos	IM
Rumanía	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	GENTA-JECT 10%	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Bovino, porcino	IV, IM, SC
Rumanía	PASTEUR - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	GENTAMICINA FP 10%	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, perros, gatos	IM, IV lenta, SC
República Eslovaca	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	Aagent 50 mg/ml injekčný roztok	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Terneros y lechones en el primer mes de vida, caballos no destinados a consumo humano	IM, SC, IV lenta

Eslovenia	KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto Slovenia	GENTAMICIN KRKA 80 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	gentamicina	80 mg/ml	solución inyectable	Vacuno, porcino, perros, gatos	IM
España	Laboratorios Maymo, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	MAYCOLI INYECTABLE - 306 ESP	gentamicina	40 mg/ml	solución inyectable	Bovino (terneros de hasta 250 kg de peso), caballos no destinados a consumo humano	IM, IV lenta
España	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 307 ESP	gentamicina	40 mg/ml	solución inyectable	Bovino (terneros de hasta 250 kg de peso), caballos no destinados a consumo humano, perros, gatos	IM, IV lenta
España	Laboratorios Calier, S.A. Barcelones, 26 - El Ramassar 08520 Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	GENTACALIER - 397 ESP	gentamicina	40 mg/ml	solución inyectable	Bovino (terneros de hasta 250 kg de peso), caballos no destinados a consumo humano, perros, gatos	IM, IV lenta

España	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	VETERSAN GENTAMICINA - 637 ES	gentamicina	40 mg/ml	solución inyectable	Bovino (terneros de hasta 250 kg de peso), caballos no destinados a consumo humano, perros, gatos	IM, IV lenta
España	LABIANA LIFE SCIENCES, S.A. Venus, 26. Can Parellada Industrial 08228 Terrassa (Barcelona) Spain	GENTASOL 80 - 638 ESP	gentamicina	80 mg/ml	solución inyectable	Bovino (terneros de hasta 250 kg de peso), caballos no destinados a consumo humano, perros, gatos	IM, IV lenta
España	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56 Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	GENTAMICIVEN - 641 ESP	gentamicina	40 mg/ml	solución inyectable	Bovino (terneros de hasta 250 kg de peso), caballos no destinados a consumo humano, perros, gatos	IM, IV lenta

España	SUPER ´S DIANA, S.L. Ctra. C-17, Km 17 08150 Parets del Valles (Barcelona) Spain	GENDIAN 60mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 690 ESP	gentamicina	60 mg/ml	solución inyectable	Bovino (terneros de hasta 250 kg de peso), caballos no destinados a consumo humano, perros	IM, IV lenta
España	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	PURMICINA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE - 2922 ESP	gentamicina	40 mg/ml	solución inyectable	Bovino (terneros de hasta 250 kg de peso), porcino (lechones), caballos no destinados a consumo humano, perros, gatos	IM, IV lenta
España	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus (Tarragona) Spain	GENTACEN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2583 ESP	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Terneros (hasta 13 semanas de edad)	IM
España	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra Reus Vinyols, km 4.1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	GENTAVIN 100mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 2584 ESP	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Terneros (hasta 13 semanas de edad)	IM
España	MEVET, S.A.U. Poligono Industrial El Segre Parcela 409-410 25191 Lérida Spain	GENTAVALL 5mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE - 304 ESP	gentamicina	5 mg/ml	solución inyectable	Lechones, perros, gatos	IM

España	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva 135 Amer (Girona) 17170 Spain	GENTIPRA - 305 ESP	gentamicina	50 mg/ml	solución inyectable	Bovino (terneros de hasta 250 kg de peso)	IM, IV lenta
Países Bajos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24m 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Genta-ject 10%	gentamicina	100 mg/ml	solución inyectable	Terneros de hasta 13 semanas de edad	IM

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación del resumen de las características del producto

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos para uso veterinario que contienen gentamicina presentados en soluciones inyectables para administración a bovino y porcino (ver Anexo I)

1. Introducción

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido indicado para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas. Se utiliza normalmente como sal sulfato. En medicina veterinaria, la gentamicina se utiliza fundamentalmente en una solución inyectable para bovino, porcino, caballos, gatos y perros.

Tras la presentación de una solicitud de autorización de comercialización a la Agencia Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios de Bélgica, conforme al apartado 1 del artículo 13 de la Directiva 2001/82/CE en su versión modificada, es decir, una solicitud para un genérico, se observó que no se habían obtenido datos de residuos específicos del producto que respaldasen los períodos de espera para el consumo de carne de bovino y porcino para el producto de referencia, Genta 100 mg/ml, autorizado en Alemania. Basándose en los datos disponibles en el EPMAR para gentamicina publicado por el CVMP (EMEA/MRL/803/01)¹, Bélgica no pudo confirmar la seguridad de los períodos de espera de 95 días en el caso del bovino y de 60 días en el caso del porcino. Además, los datos disponibles en Bélgica de otros productos similares indican claramente que los niveles de residuos pueden ser superiores al límite máximo de residuos (LMR) en los períodos de espera propuestos. Por consiguiente, Bélgica consideró que la seguridad de los consumidores no está garantizada con los períodos de espera establecidos para el producto de referencia Genta 100 mg/ml (titular de la autorización de comercialización (TAC): CP-Pharma) y, por ende, para su producto genérico Emdogent 100 (solicitante: Emdoka).

Bélgica señaló además que en la Unión Europea se han aprobado diferentes períodos de espera para bovino y porcino para los medicamentos para uso veterinario que contienen gentamicina presentados en soluciones inyectables; por ejemplo, carne de bovino de 28 días a 210 días; leche de bovino de 2 a 7 días, indicándose en algunos de los productos «no utilizar en vacas cuando la leche esté destinada a consumo humano»; y carne de porcino de 28 días a 150 días.

Por consiguiente, el 8 de enero de 2016, Bélgica inició un procedimiento en virtud del artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE, relativo a los medicamentos para uso veterinario que contienen gentamicina presentados en soluciones inyectables para administración a bovino y porcino. Se solicitó al Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) que analizase todos los datos disponibles sobre eliminación de los residuos y que recomendase tiempos de espera para bovino (carne y leche) y porcino.

2. Análisis de los datos disponibles

Eliminación de los residuos en carne de bovino

En todos los estudios de residuos que se presentaron, la gentamicina se utilizó en solución acuosa inyectable y se administró por vía intramuscular.

Se presentó un estudio en terneros, realizado conforme a las BPL, sobre el producto Aagent 50 mg/ml solución inyectable (TAC: Fatro). El diseño del estudio cumple las normas actuales. El estudio se realizó con terneros de menos de un mes de edad. Se trataron grupos de 5 animales con una dosis de 4 mg/kg de peso vivo una vez al día durante 3 días, y se sacrificaron los días 30, 40, 50, 60, 70, 80 y

¹ CVMP EPMAR for gentamicin (EMEA/MRL/803/01) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014350.pdf

90 después de la última administración. Se analizaron muestras de riñón, hígado, tejido adiposo, músculo y tejido del lugar de inyección (centro y alrededor) con un método de HPLC/MS-MS validado. El análisis de los resultados de cada tejido mostró un tiempo de espera máximo de 103 días, correspondiente a la reducción de residuos en el hígado, que se obtuvo empleando el método estadístico descrito en la «Note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods» del CVMP (EMA/CVMP/036/95)².

El producto Aagent 50 mg/ml solución inyectable también se evaluó en estudios de reducción de residuos en bovinos adultos. El estudio se realizó conforme a las BPL y el TAC (Fatro) lo considera un estudio preliminar. No se obtuvieron muestras de control del tejido adyacente al lugar de inyección. El residuo medido (gentamicina) no fue el residuo marcador establecido, y el límite inferior de cuantificación (LIC) del método HPLC-MS/MS era idéntico al LMR para el tejido muscular y adiposo. No se presentaron datos de estabilidad. Se estudiaron grupos de 4 animales que recibieron una dosis de 4 mg/kg de peso vivo una vez al día durante 5 días y que fueron sacrificados los días 21, 35, 49 y 70 después de la administración. Se analizaron muestras de riñón, hígado, tejido adiposo, músculo y tejido del lugar de inyección. En el día 70, el último momento de muestreo, la concentración de gentamicina seguía siendo mayor que el LMR en todas las muestras de hígado y de riñón, y algunos valores duplicaban con creces el LMR actual en el riñón y lo triplicaban con creces en el hígado. No es posible establecer un tiempo de espera fiable a partir de estos datos.

Se presentó un estudio realizado conforme a las BPL con Gentamicina 4 % solución inyectable (aplicable a Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml y Purmicina 40 mg/ml (TAC: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven y Cenavisa)). El estudio cumple las normas actuales, si bien no se analizaron muestras de tejido adiposo ni muscular (excepto en el lugar de inyección). No obstante, a la luz de los datos globales disponibles sobre la reducción de residuos de gentamicina, se sabe que ni el tejido adiposo ni el muscular (excepto el músculo del lugar de inyección) son tejidos limitantes. Los animales incluidos eran terneros rumiantes de 6-7 meses de edad. Se trataron grupos de 4 animales con una dosis de 4 mg/kg de peso vivo cada 12 horas durante 3 días, y se sacrificaron los días 80, 100, 130 y 170 después de la última administración. Se analizaron muestras de riñón, hígado y tejido del lugar de inyección (centro y alrededor) con un método de HPLC/MS-MS validado. El análisis de los resultados de cada tejido mostró un tiempo de espera máximo de 192 días, correspondiente a la reducción de residuos en el hígado, que se calculó empleando el método estadístico.

Se presentó otro estudio en terneros relacionado con el producto Vetrigen (TAC: Ceva Sante Animale), pero no cumple las normas de BPL. Este estudio se realizó con animales no rumiantes con un peso aproximado de 50-60 kg. Se trataron grupos de solo 3 animales con una dosis de 4 mg/kg de peso vivo cada 12 horas durante 4,5 días (9 inyecciones), y se sacrificaron los días 15 y 60 después de la última administración. Se analizaron muestras de riñón, hígado, tejido adiposo, músculo y tejido del lugar de inyección, sin muestras de control del tejido adyacente, empleando un método microbiológico para el que no se dispone de datos de validación adecuados. En el último momento de sacrificio, es decir, el día 60, los niveles de residuos estaban por debajo del LMR en el hígado y el riñón, pero no se pueden extraer conclusiones definitivas en cuanto al tejido adiposo, el músculo y, en especial, el lugar de inyección, ya que el límite de sensibilidad relacionado duplicaba el LMR. En general, no es posible calcular un tiempo de espera con los datos de este estudio.

Se presentó un estudio conforme a las BPL realizado con Genta-ject 10 % (TAC: Dopharma). El estudio cumple las normas actuales, aunque se utilizó un método analítico microbiológico y no se obtuvieron muestras de control del tejido adyacente al lugar de inyección (en cambio, se analizaron dos muestras

² CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf

del lugar de inyección por animal, una de cada lado). El análisis microbiológico estaba debidamente validado. Los animales incluidos fueron terneros no rumiantes de 3 meses de edad aproximadamente que fueron alimentados con pienso sólido durante el estudio. Se trataron grupos de 4 animales con una dosis de 2 mg/kg de peso vivo cada 12 horas durante 3 días, y se sacrificaron los días 76, 90, 104 y 126 después de la última administración. Se analizaron muestras de riñón, hígado, músculo, tejido adiposo y tejido del lugar de inyección. No se pudo aplicar el método estadístico porque no se disponía de un número suficiente de puntos de datos para todos los tejidos comestibles. Empleando el método alternativo aplicado a los datos del riñón, y con un margen de seguridad del 10 %, se obtiene un tiempo de espera de 139 días.

Se investigaron los productos Forticine Solution 1 % y 4 % (TAC: Vetoquinol) en un estudio principal centrado en el riñón, el hígado y el músculo en el que se utilizó la solución al 1 %, y en un estudio de confirmación en el que se empleó la solución al 4 %, tras la demostración de su bioequivalencia plasmática con la concentración del 1 %, y en el que solo se analizaron muestras del lugar de inyección. En ambos se estudiaron terneros de 1,5 meses como máximo, presumiblemente no rumiantes. Los estudios no cumplían las BPL o bien se desconocía este dato.

En el estudio principal, la dosis administrada fue de 4 mg/kg de peso vivo una vez, seguida de tres inyecciones de 2 mg/kg de peso vivo cada 12 horas. El método analítico utilizó la cromatografía de líquidos-líquidos con detección fluorométrica, pero no se disponía de datos que demostrasen la validez del método; solo se controlaron 3 de los 4 componentes del residuo marcador de gentamicina recomendado. Solo se estudiaron dos animales por cada momento de sacrificio (14 horas, 7 días, 14 días, 28 días). Debido a que no se conoce a ciencia cierta el LIC, que posiblemente sea mayor que los LMR respectivos, no es posible extraer conclusiones respecto a los residuos en el músculo y el hígado. En el riñón, en el último momento de evaluación, es decir, 28 días después de la última administración, todas las concentraciones de residuos estaban por debajo del valor actual del LMR, si bien se mantuvieron relativamente próximos al LMR (680 y 700 µg/kg). En general, no es posible calcular un tiempo de espera con los datos de este estudio.

En el estudio de confirmación, no se obtuvieron muestras de control del tejido adyacente al lugar de inyección, pero se analizaron tres lugares de inyección por animal en 6 animales. La dosis recibida fue de 3 mg/kg de peso vivo cada 8 horas durante 3 días. El método analítico fue un análisis bacteriológico para el que no se disponía de datos de validación adecuados, y se empleó un LIC de 100 µg/kg, es decir, el doble del LMR aplicable actual (50 µg/kg en el caso del músculo). Por este motivo, no es posible utilizar el estudio para demostrar un tiempo de espera seguro, a pesar de que no se detectaron residuos por encima del límite de sensibilidad de 100 µg/kg.

Se llevó a cabo otro estudio conforme a las BPL en bovino y porcino con Gentamicin 40 mg/ml solución inyectable (TAC: Vetprom), en el que se empleó un enzoinmunoanálisis como método analítico. En este caso no se presenta un informe completo del estudio, sino solo un resumen. No se dispone de los datos de validación completos. Tan solo se estudió la reducción de residuos en el riñón y en el hígado; hay que destacar que no se analizó el lugar de inyección. Solo se estudiaron dos animales en cada momento de sacrificio. El estudio se realizó en bovinos rumiantes (350-380 kg). Se administró una dosis de 4 mg/kg de peso vivo a intervalos de 12 horas el primer día y, posteriormente, a intervalos de 24 horas hasta el día 5, inclusive. Se sacrificaron grupos de bovino los días 60, 70, 80 y 90 después de la última administración. Los residuos en el hígado y en el riñón estaban por debajo del LMR el día 80. Sin embargo, teniendo en cuenta las limitaciones del estudio, no es posible calcular un tiempo de espera fiable a partir de los datos de este estudio.

En los informes de evaluación de la renovación valorados por la ANC belga, se identificó un estudio que respaldaba el tiempo de espera para Genta-kel 5 % en terneros (TAC: Kela). No se dispone del informe de estudio completo ni del informe de validación del método analítico. De desconoce si el estudio

cumple las BPL. El estudio se realizó con terneros no rumiantes de 8-11 semanas de edad que recibieron 3 mg/kg de peso vivo de gentamicina dos veces al día durante 3 días consecutivos. Los animales fueron sacrificados 4, 11, 20 y 89 días después de la última administración en grupos de 4 o 5. Se analizaron muestras de riñón, hígado, tejido adiposo, músculo y tejido del lugar de inyección (sin muestras de control del tejido adyacente) para comprobar la reducción de residuos utilizando un método de LC-MS/MS. En el último punto temporal, es decir, el día 89, se seguían detectando residuos por encima del LMR en el hígado (en 2 de 5 muestras). No se considera apropiado utilizar el método estadístico para la evaluación de los datos hepáticos, ya que no se cumple la hipótesis de homocedasticidad. En los demás tejidos podría aplicarse el método alternativo. Sin embargo, teniendo en cuenta que el nivel de residuos en el hígado estaba por encima del LMR el día 89, y dado que no se dispone del informe completo del estudio ni del informe de validación del método analítico, no es posible calcular un tiempo de espera a partir de los datos del estudio.

Tiempos de espera en carne de bovino

En conjunto para la especie bovina, tres estudios permiten calcular tiempos de espera de 103 días para Aagent 50 mg/ml (TAC: Fatro), 192 días para Gentacalier 40 mg/ml, Maycoli inyectable 40 mg/ml, Gentavall 40 mg/ml, Vetersan gentamicina 40 mg/ml, Gentamiciven 40 mg/ml y Purmicina 40 mg/ml (TAC: Laboratorios Calier, Laboratorios Maymo, Super's Diana, Mevet, Laboratorios e Industrias Iven y Cenavisa) y 139 días para Genta-ject 10 % (TAC: Dopharma).

No es adecuado agrupar los datos sobre residuos para calcular un tiempo de espera global para todos los productos, ya que en cada estudio se aplicaron regímenes posológicos diferentes.

Se considera que se deberían aplicar los tiempos de espera de 103, 192 y 139 días a los productos específicos mencionados anteriormente que se emplearon en los estudios correspondientes, siempre y cuando el régimen posológico recomendado sea idéntico al aplicado en el estudio pertinente o suponga una dosis inferior o igual en cuanto a la exposición total.

En cuanto a los productos mencionados en el párrafo anterior cuya dosis máxima recomendada supere la dosis utilizada en los estudios de residuos correspondientes, se debe aplicar el peor tiempo de espera calculado directamente a partir de los datos de residuos, es decir, 192 días, siempre que la dosis total recomendada en la ficha técnica no supere la dosis total administrada en el estudio del que se obtuvo este tiempo de espera (es decir, 24 mg de base de gentamicina por kg de peso vivo).

Cuando el estudio de eliminación de los residuos presentado para un producto no cubra el régimen posológico recomendado o cuando no se hayan presentado datos de un producto, se deberá aplicar el peor tiempo de espera calculado directamente a partir de los datos de reducción de residuos, es decir, 192 días. Este valor corresponde a una dosis de 4 mg/kg de peso vivo cada 12 horas durante 3 días y a un volumen de inyección de 20 ml para una concentración de 40 mg/ml. Se puede considerar que este tiempo de espera es suficiente para cubrir las diferencias en la composición de los productos que podrían influir en el patrón de reducción de residuos. Es probable que esta influencia sea limitada a la vista de la composición de los productos disponibles, teniendo en cuenta la larga duración del periodo de reducción y dado que todos los productos afectados por este procedimiento de arbitraje son soluciones acuosas. El tiempo de espera de 192 días no se puede aplicar a los productos cuya dosis total recomendada supere la dosis empleada en el estudio de residuos, es decir, 24 mg de base de gentamicina por kg de peso vivo.

En el caso de los productos cuya dosis total supere la dosis con la que se obtuvieron datos fiables sobre residuos (es decir, productos administrados en dosis totales de más de 24 mg de gentamicina base por kg de peso vivo en bovino), el CVMP aceptó extrapolar los tiempos de espera basándose en principios farmacocinéticos. Este planteamiento no se considera habitual y no se menciona en las directrices del CVMP. No obstante, en el contexto de este procedimiento de arbitraje, en el que los productos ya están autorizados y se dispone de pocos datos sobre reducción de residuos, el uso de

este planteamiento pragmático se consideró una forma aceptable de mantener la disponibilidad de los medicamentos, garantizando al mismo tiempo la seguridad de los consumidores. El método farmacocinético utiliza la semivida terminal de reducción en los tejidos, el tiempo de espera establecido a partir de los datos y la dosis que se debe administrar para permitir el cálculo de los tiempos de espera, de acuerdo con la fórmula siguiente:

$$TE_{nuevo} = TP_{antiguo} + \{ \log_2(D_{nueva}/D_{antigua}) \times T_{1/2}(fase\ final) \} \text{ redondeado al alza}$$

Donde: TE_{nuevo} es el tiempo de espera para el producto para el cual se va a calcular un tiempo de espera; $TE_{antiguo}$ es el tiempo de espera para el producto a partir del cual se propone la extrapolación; D_{nueva} es la dosis del producto para el que se va a calcular un tiempo de espera; $D_{antigua}$ es la dosis del producto a partir del cual se propone la extrapolación; $T_{1/2}(fase\ final)$ es la semivida terminal.

Este cálculo es aplicable siempre que la cinética de eliminación sea lineal y que la distribución tisular se haya completado cuando los residuos se reduzcan por debajo del LMR. La semivida media calculada es de 20,41 días. Con este método se obtiene un tiempo de espera extrapolado recomendado de 214 días basado en la dosis total recomendada máxima para la mayoría de los productos afectados, es decir, 50 mg de gentamicina base por kg de peso vivo. Solo para un producto (Gentamicin Bremer Pharma, autorizado en Letonia, TAC: Bremer Pharma) se recomienda una dosis total más alta, de 80 mg de gentamicina base por kg de peso vivo. En ese caso se recomienda un tiempo de espera extrapolado de 228 días.

Cabe destacar que el método de extrapolación empleado es un enfoque pragmático dirigido a preservar la disponibilidad de los productos y garantizar al mismo tiempo la seguridad de los consumidores. Se admite que existen algunas incertidumbres en los datos con respecto a la semivida terminal y la linealidad de dosis de la cinética de reducción, y que ambas condiciones tienen que cumplirse para que el uso de la extrapolación sea correcto. La intención es abordar los productos afectados por este procedimiento cuya dosis máxima recomendada es alta y para los cuales no es posible fijar un tiempo de espera con un método convencional basado en los datos sobre residuos. En el caso de los productos cuya dosis máxima recomendada es inferior a la empleada en los estudios de residuos que obtuvieron los peores resultados posibles (24 mg de gentamicina base por kg de peso vivo), no se considera apropiado el uso de este método de extrapolación, ya que al usar el máximo tiempo de espera calculado, se incorpora un margen de seguridad global que oculta la ausencia de datos específicos y adecuados.

Algunos de los productos afectados se pueden utilizar en animales de más edad que los incluidos en los estudios, si bien el volumen de inyección total sería más alto, lo que podría suponer una velocidad de reducción más lenta debido a la disminución del cociente superficie/volumen del bolo en el lugar de inyección. Por tanto, no se pueden extrapolar los tiempos de espera a volúmenes de inyección mayores que los aplicados en los estudios. No obstante, los datos en conjunto indican aparentemente que, al menos para un volumen de inyección de hasta 20 ml en terneros, el lugar de inyección no es el tejido limitante y que, por tanto, se puede considerar que el riesgo para los consumidores seguiría siendo bajo en relación con los volúmenes de inyección más altos.

El tiempo de espera de 192 días se estableció en animales rumiantes; sin embargo, el Comité considera que también se puede aplicar a terneros no rumiantes. De hecho, los productos afectados se administran mediante inyección parenteral y, por tanto, es probable que los efectos de la fisiología digestiva sean limitados. Es más, la comparación de los estudios con Aagent 50 mg/ml solución inyectable (TAC: Fatro) y Genta-ject 10 % (TAC: Dopharma) muestra que la reducción de residuos no es más lenta en los animales muy pequeños, ya que el tiempo de espera es más breve (103 días) en los terneros menores de un mes de edad que reciben un sustituto de la leche y un suplemento sólido que en los terneros de mayor edad que reciben alimento sólido. Esto se ha confirmado en cierta medida por la rápida reducción observada con Forticine Solution 1 % (TAC: Vetoquinol) en un estudio

realizado también en terneros pequeños alimentados con un sustituto de la leche. Además, el periodo de reducción de residuos para la gentamicina es prolongado y, en la mayoría de los casos, abarca un tiempo durante el cual los animales estarán rumiando, al menos en parte.

Eliminación de los residuos en carne de porcino

En todos los estudios de eliminación de los residuos que se presentaron, la gentamicina se utilizó en solución acuosa inyectable y se administró por vía intramuscular.

Se dispone de un sobre el producto Aagent 50 mg/ml solución inyectable (TAC: Fatro). Se trata de un estudio en lechones que cumple las BPL; el diseño se ajusta a las normas actuales. Los lechones tenían menos de un mes de edad. Se trataron grupos de 5 animales con una dosis de 4 mg/kg de peso vivo una vez al día durante 3 días, y se sacrificaron los días 30, 40, 50 y 60 después de la última administración. Se analizaron muestras de riñón, hígado, piel + tejido adiposo, músculo y tejido del lugar de inyección (centro y alrededor) con un método de HPLC/MS-MS validado. El análisis de los resultados de cada tejido mostró un tiempo de espera máximo de 66 días, correspondiente a la eliminación de los residuos en piel+grasa, que se obtuvo empleando el método de cálculo alternativo.

El producto Aagent 50 mg/ml solución inyectable también se evaluó en estudios de reducción de residuos en porcino adulto. Este estudio se realizó conforme a las BPL y el TAC (Fatro) lo considera un estudio preliminar. No se analizaron muestras de control de tejido adyacente al lugar de inyección. No se analizaron muestras combinadas de piel + tejido adiposo, ya que solo se obtuvo tejido adiposo. El residuo medido, gentamicina, no fue el residuo marcador, y el LIC del método HPLC-MS/MS era idéntico al LMR para el tejido muscular y adiposo. No se presentaron datos de estabilidad. Se estudiaron grupos de 4 cerdos adultos que recibieron una dosis de 4 mg/kg de peso vivo una vez al día durante 5 días y fueron sacrificados los días 7, 21, 35 y 49 después de la última administración, y se analizaron muestras de riñón, hígado, tejido adiposo, músculo y tejido del lugar de inyección. En el día 49, el último momento de muestreo, los niveles en el hígado y el riñón estaban por encima del LMR en todas las muestras, y algunos valores duplicaban con creces el LMR en el riñón y lo triplicaban con creces en el hígado. Además, en el lugar de inyección, una concentración seguía siendo ligeramente superior al LMR el día 49. Por consiguiente, no es posible establecer un tiempo de espera fiable a partir de estos datos.

Se dispone de otro estudio en cerdos en relación con el producto Vetrigen (TAC: Ceva Sante Animale). El estudio no cumple las BPL. El estudio se realizó en animales que pesaban entre 23 y 27 kg. Se trataron grupos de solo 3 animales con una dosis de 4 mg/kg de peso vivo cada 12 horas durante 4,5 días (9 inyecciones), y se sacrificaron los días 15 y 60 después de la última administración. Se analizaron muestras de riñón, hígado, tejido adiposo, músculo y tejido del lugar de inyección, sin muestras de control del tejido adyacente, empleando un método microbiológico para el que no se dispone de datos de validación adecuados. En el último momento de sacrificio, es decir, el día 60, los niveles de residuos estaban por debajo del LMR en el hígado y el riñón, pero no se pueden extraer conclusiones definitivas en cuanto al tejido adiposo, el músculo y, en especial, el lugar de inyección, ya que el límite de sensibilidad relacionado duplicaba el LMR. No es posible calcular un tiempo de espera fiable con los datos de este estudio.

Un estudio realizado con Gentavall 5 mg/ml (TAC: Mevet) incumplía claramente las BPL (se utilizó una dosis sorprendentemente baja de 5 mg por animal en lechones recién nacidos (3-5 días de vida), administrada una sola vez). Por lo demás, se puede considerar que cumple las normas actuales, si bien no se analizó tejido muscular (excepto en el lugar de inyección) ni la grasa; esto es aceptable, ya que se admite que estos tejidos no son limitantes en cuanto a eliminación de los residuos de gentamicina. Se empleó un método analítico de HPLC-MS/MS validada. Se sacrificaron grupos de 4 animales los días 40, 45 y 50 después de la última administración. Se analizaron muestras de riñón, hígado y tejido del lugar de inyección. Debido al tamaño de los animales, no fue posible obtener muestras de control de

tejido adyacente al lugar de inyección. Como era de esperar teniendo en cuenta la dosis administrada, la reducción parece ser rápida en todos los tejidos y los niveles estaban por debajo del LMR en el primer tiempo de sacrificio, es decir, a los 40 días. El tiempo de espera calculado a partir de estos datos, basado en el método alternativo con un margen de seguridad del 10 % y correspondiente a una dosis única de 5 mg por animal, es de 44 días para los lechones.

Se llevó a cabo un estudio conforme a las BPL en bovino y porcino con Gentamicin 40 mg/ml solución inyectable (TAC: Vetprom), en el que se empleó un enzimoimmunoanálisis como método analítico. En este caso no se presenta un informe completo del estudio, sino solo un resumen. No se dispone de datos de validación completos. Tan solo se estudió la reducción de residuos en el riñón y en el hígado; hay que destacar que no se analizó el lugar de inyección. Solo se estudiaron dos animales en cada momento de sacrificio. El estudio se realizó en bovinos rumiantes (350-380 kg) y en porcino de 35-40 kg. Se administró una dosis de 4 mg/kg de peso vivo a intervalos de 12 horas el primer día y, posteriormente, a intervalos de 24 horas hasta el día 5, inclusive. Se sacrificaron grupos de porcino los días 14, 28, 35 y 40 después de la última administración. Los residuos en el riñón y en el hígado estaban por debajo del LMR el día 28. Sin embargo, teniendo en cuenta las limitaciones del estudio, no se pudo calcular un tiempo de espera fiable a partir de los datos de este estudio.

En los informes de evaluación de la renovación valorados por la ANC belga, se identificaron dos estudios que respaldaban, respectivamente, el tiempo de espera para Genta-kel 5 % (TAC: Kela) y para Gentaveto-5 en terneros (TAC: VMD). No se dispone del informe completo del estudio con Genta-kel 5 %, en tanto que se presentó un informe completo del estudio con Gentaveto-5.

El estudio con Genta-kel 5 % (TAC: Kela) en lechones utilizó una dosis de 3 mg/kg de peso vivo dos veces al día; no se pudo identificar la duración del tratamiento. Se sacrificaron grupos de 4 o 5 animales los días 3, 10, 17, 27, 67 y 89 después de la última administración. Se analizaron muestras de riñón, hígado, tejido adiposo, músculo y tejido del lugar de inyección (sin tejido adyacente) empleando un método de LC-MS/MS validado; no obstante, no se dispone de los resultados del tejido adiposo. No se puede calcular un tiempo de espera a partir de los datos del estudio, ya que se detectaron residuos por encima del LMR en todos los tejidos de los que se disponía de datos adecuados en el último punto temporal, es decir, 89 días después de la última administración.

El estudio de Gentaveto-5 (TAC: VMD) se llevó a cabo en cerdos que pesaban entre 3,75 y 8 kg que se trataron con dosis de 5 mg/kg de peso vivo cada 12 horas durante 5 días. Se sacrificaron grupos de 5 animales los días 14, 42, 70 y 112 después de la última administración. Se analizaron muestras de riñón, hígado, piel + tejido adiposo y tejido del lugar de inyección para determinar la reducción de residuos con un método de LC/MS-MS validado. No se obtuvieron muestras de control de tejido adyacente al lugar de inyección, pero se analizaron muestras de dos lugares en cada animal y se consideró que estos lugares estaban suficientemente próximos entre sí. El día 112 después de la última inyección, el último punto temporal, todas las concentraciones estaban por debajo del LMR. El tiempo de espera aprobado de 146 días se calculó empleando el método alternativo con un margen de seguridad del 30 % y se puede considerar seguro para los consumidores.

Tiempos de espera para porcino

Se identificaron tres estudios para la especie de destino porcino a partir de los cuales se podía calcular un tiempo de espera suficientemente fiable. Se trata de los estudios realizados con los productos Gentavall 5 mg/ml (TAC: Mevet), Aagent 50 mg/ml solución inyectable (TAC: Fatro) y Gentaveto-5 (TAC: VMD). Los tiempos de espera son de 44, 66 y 146 días, respectivamente. No están relacionados con la posología aplicada.

Cabe señalar que el tiempo de espera de 44 días en lechones basado en el estudio de Gentavall 5 mg/ml (TAC: Mevet) corresponde a condiciones de uso muy particulares (una única inyección de 5 mg en neonatos).

Se concluyó que se deberían aplicar los períodos de espera de 44, 66 y 146 días a los productos mencionados anteriormente que se emplearon en los estudios correspondientes, siempre y cuando el régimen posológico recomendado sea idéntico al aplicado en el estudio pertinente o suponga una dosis inferior o igual en cuanto a la exposición total.

En cuanto a los productos mencionados en el párrafo anterior cuya dosis máxima recomendada supere la dosis utilizada en los estudios de residuos, se debe aplicar el peor tiempo de espera calculado directamente a partir de los datos de residuos, es decir, 146 días, siempre que la dosis total recomendada en la ficha técnica no supere la dosis total administrada en el estudio del que se obtuvo este tiempo de espera (es decir, 50 mg de base de gentamicina por kg de peso vivo).

El tiempo de espera de 146 días también se puede aplicar a otros productos, siempre que la dosis total recomendada no supere la dosis total administrada en el estudio correspondiente (50 mg de base de gentamicina por kg de peso vivo). Se señala que la dosis empleada en el estudio pertinente (50 mg de base de gentamicina por kg de peso vivo) parece cubrir todos los regímenes posológicos recomendados actualmente. Se puede considerar que este peor tiempo de espera cubre de manera suficiente los efectos que puedan surgir debido a las diferencias en la composición de los productos. De hecho, parece por la composición de los productos disponibles que los productos tienen composiciones muy parecidas, incluso conservantes y sistemas de amortiguación comunes, que es improbable que afecten a la velocidad de absorción y que están presentes en cantidades relativas muy bajas. Además, el periodo de reducción es muy prolongado y todos los productos afectados por este procedimiento de arbitraje son soluciones acuosas.

En el caso del porcino, todos los tiempos de espera determinados corresponden a un volumen inyectado máximo de 1 ml, para una concentración de 50 mg/ml, y no pueden extrapolarse directamente a volúmenes más grandes ni dosis más altas por lugar de inyección. Por tanto, el volumen de inyección se debería limitar a un máximo de 1 ml por lugar de inyección, o 50 mg de gentamicina por punto de inyección en el caso de los productos con una concentración superior a 50 mg de gentamicina por ml.

Eliminación de los residuos en leche de bovino

El único estudio sobre eliminación de los residuos en leche de vaca se realizó con Aagent 50 mg/ml solución inyectable (TAC: Fatro), si bien el producto no está autorizado para uso en vacas en lactación. El TAC considera que se trata de un estudio piloto y solo contó con 8 animales. El residuo medido (gentamicina) no se correspondió con el residuo marcador establecido y los datos disponibles no son suficientes para permitir la verificación de la validez del método analítico HPLC-MS/MS. La dosis administrada fue de 4 mg/kg de peso vivo una vez al día durante 5 días. Las concentraciones de residuos en la leche se determinaron 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 y 96 horas después de la última administración. El escaso número de animales y de puntos de datos no permitió analizar los resultados utilizando los métodos estadísticos THCS (tiempo hasta la concentración segura) o CSLR (concentraciones seguras basadas en regresión lineal, que permite hacer mediciones por debajo del límite de cuantificación), de conformidad con la «Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk» del CVMP (EMA/CVMP/473/98)³. El método CSPT (concentraciones seguras basadas en datos por punto temporal, que permite obtener datos por debajo del límite de cuantificación) dio lugar a un tiempo de espera calculado de 72 horas, que corresponde a los primeros puntos temporales en los que todas las concentraciones se encuentran por debajo del LMR, si bien todos los residuos estaban por debajo del LMR en 7 de los 8 animales 48 horas después de la administración. En general, los datos de este estudio no se consideraron adecuados para calcular un tiempo de espera para la leche.

³ CVMP Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/98) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004496.pdf

En el estudio sobre residuos en la leche descrito en el EPMAR para gentamicina publicado por el CVMP (EMA/CVMP/619817/2015)⁴, cinco vacas en lactación fueron tratadas con dosis intramusculares repetidas de 4 mg de gentamicina/kg de peso vivo al día durante 3 días. Se obtuvieron muestras de leche hasta 90 horas después de la última administración. Los residuos de gentamicina en tejidos comestibles y leche se determinaron con un análisis microbiológico para el que se estableció un límite de cuantificación de 50 µg/kg (1/2 LMR). No se pudieron detectar residuos activos antimicrobianos en ninguna de las muestras de leche obtenidas, lo que es indicativo de una reducción total muy rápida.

Aplicando una estrategia pragmática destinada a preservar la disponibilidad de productos en vacas en lactación, asegurando al mismo tiempo la seguridad de los consumidores, se considera adecuado aplicar el tiempo de espera máximo autorizado actualmente para la leche, es decir, 7 días, a todos los productos que tengan las vacas en lactación entre las especies de destino. Este tiempo de espera tiene en cuenta un amplio margen de seguridad con respecto a los datos disponibles.

Consideraciones generales

Teniendo en cuenta la información presentada al CVMP, parece que las instrucciones de administración incluidas en la información sobre el producto no están claras en algunos casos. La autoridad nacional competente de cada país es la responsable de aplicar las recomendaciones de este dictamen, basadas en la dosis máxima recomendada en la ficha técnica aprobada, y de tomar medidas en caso de que no sea posible interpretar correctamente las recomendaciones contenidas en la información sobre el producto.

Se considera improbable que la vía intravenosa produzca niveles más altos de residuos que la vía intramuscular y, por consiguiente, los tiempos de espera calculados a partir de la administración subcutánea también pueden recomendarse para la administración intravenosa. Sin embargo, no se debería seguir recomendando la vía subcutánea en bovino y porcino, ya que todavía no se conoce la cinética de reducción del lugar de inyección y puede ser un factor limitante.

El mismo fundamento que sirve de base para los tiempos de espera en los productos que contienen gentamicina como único principio activo puede aplicarse también a la gentamicina en combinación con trimetoprima y sulfadimetoxina. De hecho, teniendo en cuenta que la persistencia de la gentamicina es especialmente prolongada en los tejidos, lo que no sucede con los demás principios activos de los productos combinados, y a la vista de los tiempos de espera aprobados generalmente para los productos que contienen trimetoprima y sulfamidas, no hay ningún motivo para esperar un efecto prolongado en los residuos debido a las interacciones.

Por último, es muy probable que la repetición del tratamiento dentro de un plazo determinado origine la acumulación de residuos de gentamicina en el hígado, los riñones y, posiblemente, los lugares de inyección de los animales tratados, por lo que debería aclararse en la información sobre el producto que es preciso evitar repetir el tratamiento durante el tiempo de espera.

3. Evaluación beneficio-riesgo

En este procedimiento de arbitraje no se han evaluado la calidad, la seguridad en las especies de destino, la seguridad para el usuario, el riesgo medioambiental ni la eficacia.

Los tiempos de espera para el bovino (carne y leche) y el porcino deberían modificarse siguiendo las recomendaciones para garantizar la seguridad de los consumidores.

⁴ CVMP EPMAR for gentamicin (EMA/CVMP/619817/2015) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2016/03/WC500203742.pdf

No se debería seguir recomendando la vía subcutánea en bovino y porcino, ya que no se conoce la cinética de eliminación de los residuos del punto de inyección y puede ser un factor limitante.

Se debería añadir una advertencia en la información sobre el medicamento en la que se indique la necesidad de evitar repetir el tratamiento durante el tiempo de espera.

La relación beneficio/riesgo global de los medicamentos afectados por este procedimiento se consideró favorable, con la condición de que se realicen las modificaciones recomendadas en la información sobre el producto (ver anexo III).

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando lo siguiente:

- partiendo de los datos sobre eliminación de los residuos en bovino y porcino, el CVMP consideró que se deben modificar los tiempos de espera para bovino (carne y leche) y porcino para garantizar la seguridad de los consumidores;
- al no disponerse de datos sobre eliminación de los residuos por vía subcutánea, el CVMP consideró que se debe eliminar de la información sobre el medicamento la vía subcutánea en bovino y porcino;
- es muy probable que la repetición del tratamiento dentro de un plazo determinado origine la acumulación de residuos de gentamicina en el hígado, los riñones y, posiblemente, los lugares de inyección de los animales tratados, por lo que el CVMP consideró que debería añadirse una advertencia en la información sobre el medicamento indicando que es preciso evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera;
- el CVMP consideró que la global beneficio/riesgo es positiva para los medicamentos afectados por este procedimiento, con la condición de que se realicen las modificaciones en la información sobre el producto;

el CVMP ha recomendado efectuar modificaciones en las autorizaciones de comercialización para los medicamentos veterinarios que contienen gentamicina presentados en soluciones inyectables para administración a bovino y porcino (ver anexo I) a fin de modificar los resúmenes de las características de los productos, el etiquetado y los prospectos en consonancia con los cambios recomendados en la información sobre el producto indicados en el anexo III.

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

A. Para Aagent 50 mg/ml enumerado en el anexo I (titular de la autorización de comercialización: Fatro S.p.A.)

Cuando la dosis máxima total recomendada en la información sobre el medicamento no sea mayor de 12 mg de gentamicina base por kg de peso vivo en bovino y porcino, se deberá utilizar el texto siguiente:

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.9 Posología y vía de administración

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en terneros y lechones.

En porcino, no administrar más de 1 ml en el mismo punto de inyección.

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

4.11 Tiempo(s) de espera

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera.

Terneros:

Vía intramuscular o intravenosa: Carne: 103 días.

Lechones:

Carne: 66 días.

Etiquetado:

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en terneros y lechones.

8. TIEMPO DE ESPERA

Terneros:

IM, IV: Carne: 103 días.

Lechones:

Carne: 66 días.

Prospecto:

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

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en terneros y lechones.

En porcino, no administrar más de 1 ml en el mismo punto de inyección.

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

10. TIEMPO DE ESPERA

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera.

Terneros:

Vía intramuscular o intravenosa: Carne: 103 días.

Lechones:

Carne: 66 días.

B. Para Genta-ject 10 % enumerado en el anexo I (titular de la autorización de comercialización: Dopharma Research B.V.)

Cuando se hayan aprobado el bovino o el porcino como especies de destino y siempre que la dosis máxima total recomendada en la información sobre el medicamento no sea mayor de 12 mg de gentamicina base por kg de peso vivo en bovino y de 50 mg de gentamicina base por kg de peso vivo en porcino, se deberá utilizar el texto siguiente relativo a la especie correspondiente:

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.9 Posología y vía de administración

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino y porcino.

En porcino, no administrar más de 50 mg de gentamicina en el mismo punto de inyección.

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

4.11 Tiempo(s) de espera

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera.

Bovino:

Vía intramuscular o intravenosa: Carne: 139 días.

Porcino:

Carne: 146 días.

Etiquetado:

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino y porcino.

8. TIEMPO DE ESPERA

Bovino:

IM, IV: Carne: 139 días.

Porcino:

Carne: 146 días.

Prospecto:

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

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino y porcino.

En porcino, no administrar más de 50 mg de gentamicina en el mismo punto de inyección.

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

10. TIEMPO DE ESPERA

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección. se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera

Bovino:

Vía intramuscular o intravenosa: Carne: 139 días.

Porcino:

Carne: 146 días.

C. Para Gentavall 5 mg/ml enumerado en el anexo I (titular de la autorización de comercialización: Mevet S.A.U.)

Cuando la dosis máxima total recomendada en la información sobre el medicamento no sea mayor de 5 mg de gentamicina base por animal en porcino, se deberá utilizar el texto siguiente:

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.11 Tiempo(s) de espera

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera.

Lechones:

Carne: 44 días.

Etiquetado:

8. TIEMPO DE ESPERA

Lechones:

Carne: 44 días.

Prospecto:

10. TIEMPO DE ESPERA

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera.

Lechones:

Carne: 44 días.

D. Para Gentaveto-5 (50 mg/ml) enumerado en el anexo I (titular de la autorización de comercialización: V.M.D. n.v.)

Cuando la dosis máxima total recomendada en la información sobre el medicamento no sea mayor de 50 mg de gentamicina base por kg de peso vivo en porcino, se deberá utilizar el texto siguiente:

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.9 Posología y vía de administración

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

En porcino, no administrar más de 1 ml en el mismo punto de inyección.

4.11 Tiempo(s) de espera

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera

Porcino:

Carne: 146 días.

Etiquetado:

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

8. TIEMPO DE ESPERA

Porcino:

Carne: 146 días.

Prospecto:

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

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

En porcino, no administrar más de 1 ml en el mismo punto de inyección.

10. TIEMPO DE ESPERA

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera

Porcino:

Carne: 146 días.

E. Para Gentamicin Bremer Pharma enumerado en el anexo I (titular de la autorización de comercialización: Bremer Pharma GmbH)

Cuando la dosis máxima total recomendada en la información sobre el medicamento sea de hasta 80 mg de gentamicina base por kg de peso vivo en bovino, se deberá utilizar el texto siguiente:

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.9 Posología y vía de administración

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino.

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

4.11 Tiempo(s) de espera

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera.

Bovino:

Vía intramuscular o intravenosa: Carne: 228 días.

Etiquetado:

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino.

8. TIEMPO DE ESPERA

Bovino:

IM, IV: Carne: 228 días.

Prospecto:

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

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino.

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

10. TIEMPO DE ESPERA

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera.

Bovino:

Vía intramuscular o intravenosa: Carne: 228 días.

F. Para todos los demás productos enumerados en el anexo I para los que la dosis total recomendada no sea mayor de 24 mg de base de gentamicina por kg de peso vivo en bovino y de 50 mg de base de gentamicina por kg de peso vivo en porcino

Cuando se hayan aprobado el bovino o el porcino como especies de destino y siempre que la dosis máxima total de gentamicina recomendada en la información sobre el medicamento no sea mayor de 24 mg de gentamicina base por kg de peso vivo en bovino y de 50 mg de gentamicina base por kg de peso vivo en porcino, se deberá utilizar el texto siguiente relativo a la especie correspondiente:

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.9 Posología y vía de administración

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino y porcino.

Medicamento con una concentración de hasta 50 mg de gentamicina por ml: En porcino, no administrar más de 1 ml en el mismo punto de inyección.

Medicamentos con una concentración de más de 50 mg de gentamicina por ml: En porcino, no administrar más de 50 mg de gentamicina en el mismo punto de inyección.

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

4.11 Tiempo(s) de espera

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera.

Bovino:

Vía intramuscular o intravenosa: Carne: 192 días.

Porcino:

Carne: 146 días.

Etiquetado:

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino y porcino.

8. TIEMPO DE ESPERA

Bovino:

IM, IV: Carne: 192 días.

Porcino:

Carne: 146 días.

Prospecto:

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

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino y porcino.

Medicamentos con una concentración de hasta 50 mg de gentamicina por ml: En porcino, no administrar más de 1 ml en el mismo punto de inyección.

Medicamentos con una concentración de más de 50 mg de gentamicina por ml: En porcino, no administrar más de 50 mg de gentamicina en el mismo punto de inyección.

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

10. TIEMPO DE ESPERA

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera.

Bovino:

Vía intramuscular o intravenosa: Carne: 192 días.

Porcino:

Carne: 146 días.

G. Para los productos enumerados en el anexo I para los que la dosis total recomendada esté comprendida entre 24 mg de base de gentamicina por kg de peso vivo y 50 mg de base de gentamicina por kg de peso vivo en bovino

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.9 Posología y vía de administración

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino.

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

4.11 Tiempo(s) de espera

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera.

Bovino:

Vía intramuscular o intravenosa: Carne: 214 días.

Etiquetado:

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino.

8. TIEMPO DE ESPERA

Bovino:

IM, IV: Carne: 214 días.

Prospecto:

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

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino.

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

10. TIEMPO DE ESPERA

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera.

Bovino:

Vía intramuscular o intravenosa: Carne: 214 días.

H. Para los productos enumerados en el anexo I para los que se hayan aprobado las vacas en lactación como especie de destino

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.9 Posología y vía de administración

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino.

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

4.11 Tiempo(s) de espera

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera.

Bovino:

Vía intramuscular o intravenosa:

Carne: *como se recomienda en las secciones anteriores del Anexo III*

Leche: 7 días.

Etiquetado:

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino.

8. TIEMPO DE ESPERA

Bovino:

IM, IV:

Carne: *como se recomienda en las secciones anteriores del Anexo III*

Leche: 7 días.

Prospecto:

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

Eliminar, cuando proceda, las referencias a la vía subcutánea en bovino.

Las inyecciones repetidas se deberán administrar en diferentes lugares de inyección.

10. TIEMPO DE ESPERA

Debido a la acumulación de gentamicina en el hígado, los riñones y el lugar de inyección, se deberá evitar la repetición del tratamiento durante el tiempo de espera.

Bovino:

Vía intramuscular o intravenosa:

Carne: *como se recomienda en las secciones anteriores del Anexo III*

Leche: 7 días.