

ANEXO I

RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS, CONCENTRACIÓN, ESPECIES ANIMALES, FRECUENCIA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, DOSIS RECOMENDADAS, PERÍODOS DE ESPERA Y TITULARES DE AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS AFECTADOS POR EL PROCEDIMIENTO DE ARBITRAJE

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía del producto	Forma farmacéutica	Concentración	Especie animal	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada	Período de espera (carne y leche)
República Checa	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Francia	Suramox 15 % LA	Suspensión inyectable	150 mg/ml	Vacas, cerdos	Dos inyecciones intramusculares con un intervalo de 48 horas	15 mg de amoxicilina/kg de peso corporal (equivalente a 1ml/10 kg)	Carne y vísceras: Vacas: 58 días Cerdos: 35 días Leche: 2,5 días
España ¹	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Francia	Stabox 15 % LA	Suspensión inyectable	150 mg/ml	Vacas, cerdos	Dos inyecciones intramusculares con un intervalo de 48 horas	15 mg de amoxicilina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml/10 kg)	Carne y vísceras: Vacas: 58 días Cerdos: 35 días Leche: 2,5 días
Italia	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Francia	Stabox 15 % LA	Suspensión inyectable	150 mg/ml	Vacas, cerdos	Dos inyecciones intramusculares con un intervalo de 48 horas	15 mg de amoxicilina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml/10 kg)	Carne y vísceras: Vacas: 58 días Cerdos: 35 días Leche: 2,5 días
Francia ²	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex Francia	Suramox 15 % LA	Suspensión inyectable	150 mg/ml	Vacas, cerdos	Dos inyecciones intramusculares con un intervalo de 48 horas	15 mg de amoxicilina/kg de peso corporal (equivalente a 1 ml/10 kg)	Carne y vísceras: Vacas: 58 días Cerdos: 35 días Leche: 2,5 días

¹ Pendiente de autorización de comercialización

² Estado Miembro de Referencia en el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA SUSPENSIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE SURAMOX 15 % LA³

1. Introducción

Suramox 15 % LA contiene amoxicilina, que es un antibiótico betalactámico perteneciente al grupo de las penicilinas.

La amoxicilina ya había sido previamente evaluada por el CVMP, junto con otras penicilinas, para determinar sus límites máximos de residuos (LMR). En cambio, no se había determinado la IDA de las penicilinas. La benzilpenicilina fue examinada por el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) en su 36ª reunión de 1990. Se examinaron varios casos de reacciones alérgicas en seres humanos tras la ingestión de alimentos que contenían residuos de penicilina. Además, en la bibliografía publicada se habían incluido informes de otros casos, de los que no disponía el JECFA. Era evidente que los residuos de penicilina habían producido reacciones alérgicas en consumidores y que algunas de estas reacciones habían sido graves.

Al determinar los límites máximos de residuos (LMR) de las penicilinas, el CVMP adoptó el mismo planteamiento que el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA). Teniendo conocimiento de la existencia de casos de reacciones alérgicas a dosis muy bajas, el JECFA recomendó que la ingesta diaria de benzilpenicilina a partir de los alimentos se mantuviera lo más baja posible y, en cualquier caso, por debajo de los 30 µg de fármaco originario por persona. El CVMP estableció sus LMR de forma que la ingesta por el consumidor a partir de todos los alimentos no sobrepasara este umbral de 30 µg. Así, los LMR establecidos por el CVMP para la benzilpenicilina fueron de 50 µg/kg en relación con los tejidos comestibles.

Basándose en ello, el CVMP propuso sus LMR para la amoxicilina y otras penicilinas, y la amoxicilina aparece actualmente incluida en el anexo I del Reglamento (CEE) nº 2377/90 del Consejo, de acuerdo con la tabla siguiente:

Sustancia farmacológicamente activa	Residuo marcador	Especie animal	LMR	Tejido diana	Otras disposiciones
Amoxicilina	Amoxicilina	Todas las especies productoras de alimentos	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Músculo Grasa Hígado Riñón Leche	

2. Evaluación de los estudios de depleción de residuos presentados inicialmente

Para el procedimiento de arbitraje, el TAC presentó un estudio de residuos en vacuno y otro en porcino.

En cuanto al ganado vacuno, diez machos y diez hembras (peso corporal: 184 ± 24 kg) recibieron dos inyecciones intramusculares de Suramox 15 % LA en dosis de 15 mg/kg pc (1 ml por 10 kg). La primera inyección se practicó en los músculos del lado izquierdo del cuello; la segunda se puso 48 horas después en el lado derecho del cuello. Los volúmenes inyectados oscilaron entre 15,0 y 25,9 ml. Se sacrificaron grupos de 4 animales (2 machos y 2 hembras) los días 1, 7, 14, 21 y 36 después de la última inyección. Tras el sacrificio, se utilizó el primer punto de inyección (izquierdo) para valorar la tolerancia local. Además, se tomaron muestras de músculo (muestra mixta de músculo de los cuartos delantero y trasero), de grasa (muestra mixta de grasa perirrenal y epiplónica), todo el hígado, ambos riñones y el punto de inyección derecho (final) (dimensión aproximada: 10 cm de diámetro y 6 cm de profundidad). Estas muestras se refrigeraron, homogeneizaron y almacenaron a -80°C hasta su análisis realizado entre 4 y 6 meses después (estabilidad del almacenamiento confirmada). En todas las muestras se analizaron las concentraciones de amoxicilina mediante un método HPLC-UV con un límite de cuantificación de 25 µg/kg para todos los tejidos.

³ O variaciones de ese nombre según figuran en el Anexo I

Las mayores concentraciones de residuos se observaron en los puntos de inyección, seguidos del riñón. En los puntos de inyección, las concentraciones de amoxicilina oscilaron entre 5 822 y 149 831 µg/kg el día 1, entre niveles inferiores al límite de cuantificación y 21 724 µg/kg el día 7, entre niveles inferiores al límite de cuantificación y 1 651 µg/kg el día 14, entre niveles inferiores al límite de cuantificación y 472 µg/kg el día 21, y entre niveles inferiores al límite de cuantificación y 162 µg/kg el día 36.

En cuanto al ganado porcino, diez machos y diez hembras (pc de 42 ± 7 kg) recibieron dos inyecciones intramusculares de Suramox 15 % LA en dosis de 15 mg/kg pc (1 ml por 10 kg). La primera inyección se practicó en los músculos del lado izquierdo del cuello; la segunda se puso 48 horas después en el lado derecho del cuello. Los volúmenes inyectados oscilaron entre 2,88 y 5,52 ml. Se sacrificaron grupos de 4 animales (2 machos y 2 hembras) los días 1, 7, 14, 21 y 27 después de la última inyección. Tras el sacrificio, se utilizó el primer punto de inyección (izquierdo) para valorar la tolerancia local. Además, se tomaron muestras de músculo (muestra mixta de músculo de los cuartos delantero y trasero), de piel+grasa en proporciones naturales, todo el hígado, ambos riñones y el punto de inyección derecho (final) (dimensión aproximada: 10 cm de diámetro y 6 cm de profundidad). Estas muestras se refrigeraron, homogeneizaron y almacenaron a -80°C hasta su análisis de 4 a 6 meses después, confirmándose la estabilidad del almacenamiento. En todas las muestras se analizaron las concentraciones de amoxicilina mediante un método HPLC-UV (HPLC-fluorescencia para el hígado) con un límite de cuantificación de 25 µg/kg para todos los tejidos.

Las mayores concentraciones de residuos se observaron en los puntos de inyección, seguidos del riñón. Sin embargo, el perfil de depleción de residuos del riñón fue irregular. En los puntos de inyección, las concentraciones de amoxicilina oscilaron entre 14 209 y 109 535 µg/kg el día 1, entre 358 y 5 429 µg/kg el día 7, entre 182 y 2 816 µg/kg el día 14, entre niveles inferiores al límite de cuantificación y 211 µg/kg el día 21, y entre niveles inferiores al límite de cuantificación y 38 µg/kg el día 27. En el riñón, las concentraciones de amoxicilina oscilaron entre 5 446 y 9 896 µg/kg el día 1, entre 45 y 811 µg/kg el día 7, estuvieron por debajo del límite de cuantificación el día 14, y estuvieron comprendidos entre niveles inferiores al límite de cuantificación y 180 µg/kg el día 21, y entre niveles inferiores al límite de cuantificación y 62 µg/kg el día 27.

2.1 Cálculo de los períodos de espera para Suramox 15 % LA

El TAC aportó inicialmente datos sobre los residuos en vacuno y porcino tras utilizar el producto analizado a la dosis terapéutica recomendada. Sin embargo, los datos generados a partir de esos estudios no permiten determinar en este momento, períodos de espera para el vacuno y el porcino con el nivel de fiabilidad deseado.

En el vacuno, el tejido determinante del tiempo de espera fue el punto de inyección y las concentraciones residuales de amoxicilina observadas en él se mantuvieron por encima del LMR en el último punto temporal. No pudieron aplicarse a los datos facilitados ni el enfoque estadístico (extrapolación amplia), ni el enfoque alternativo (valores por encima del MRL en el último punto temporal) y, en consecuencia, no pudo determinarse el período de espera de acuerdo con la “Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods” (EMEA/CVMP/036/95-FINAL). Además, los datos procedían de animales que pesaban aproximadamente 200 kg y que habían recibido sólo una inyección por cada administración de dosis, lo que no es necesariamente representativo de los animales más pesados que precisan inyecciones múltiples. Además, el método analítico para determinar los residuos no estaba lo suficientemente validado.

En el porcino de 40-50 kg fue posible calcular un período de espera de 35 días basándose en los residuos del punto de inyección. Sin embargo, los residuos del riñón mostraron un perfil de agotamiento irregular y siguieron observándose concentraciones por encima del MRL en el último punto temporal. Por lo tanto, se consideró el riñón como tejido determinante del período de espera. Los datos disponibles no permitieron establecer ningún período de espera fiable basándose en los residuos del riñón, ni por el método estadístico, ni por el alternativo.

3. Nuevo examen del dictamen

En los motivos para solicitar un nuevo examen del dictamen, el Titular de la Autorización de Comercialización alegó que tres de las ocho muestras de riñón con concentraciones de amoxicilina superiores a los LMR en los días 21 y 27 después de la administración deberían considerarse artefactos debido a la anormal depleción cinética del perfil de residuos.

Mientras que la presencia de concentraciones de amoxicilina superiores a los LMR en dos momentos precisos tras un resultado aparentemente claro a los 14 días podrían considerarse como un artefacto, también es posible afirmar que los resultados a los 14 días no son fiables. Considerando que el estudio se ha efectuado según las buenas prácticas de laboratorio, el CVMP no puede ignorar a la ligera los resultados en cuestión, especialmente dado que se ha contado con un total de tres muestras «positivas».

El Titular de la Autorización de Comercialización añadió que el método utilizado probablemente no era lo bastante robusto y citó una publicación reciente en la que se menciona la necesidad de abordar una desprotección para mejorar el método de recuperación. Admitiendo que las afirmaciones del TAC sean científicamente válidas y que en consecuencia el método debería haber incluido una etapa adicional de purificación para mejorar la recuperación, la debilidad de este argumento era que podría ponerse en entredicho la totalidad de los resultados de las muestras. Además, el método proporcionado fue validado sobre una gama completa de muestras reforzadas. Dado que los datos de validación eran conformes a las especificaciones aceptadas, el CVMP no pudo admitir que simplemente se ignoren los resultados superiores a los LMR considerándolos como artefactos.

Por último, el TAC afirmó que el método fluorimétrico utilizado era capaz de detectar los residuos de los productos de degradación de la amoxicilina, y en consecuencia, las concentraciones medidas pueden haber sido sobreestimadas. Dado que se utilizó un método validado con los controles apropiados, el CVMP no consideró conveniente invalidar el método y confirma su validez para todos los demás resultados.

4. Evaluación de nuevos datos tras la petición de reconsideración del dictamen por la Comisión Europea

Durante el procedimiento se remitieron, para la reconsideración del dictamen, un nuevo estudio según BPL en ganado vacuno y dos estudios complementarios según BPL residuos en porcino.

Dieciséis vacas fueron sacrificadas 7, 14, 46 y 57 días después del tratamiento con Suramox. Los residuos en músculo, grasa, hígado y riñón estuvieron por debajo del LMR en todos los tiempos de muestreo. La concentración de residuos en los puntos de inyección fue alta y siguió siendo 5 veces mayor al LMR en músculo en el último tiempo de muestreo.

Dieciséis cerdos fueron sacrificados 7, 14, 21 y 27 días después del tratamiento con Suramox. Los residuos en músculo, grasa e hígado estuvieron por debajo del LMR en todos los puntos temporales. Los residuos en riñón oscilaron entre valores inferiores al límite de cuantificación y 150 µg/kg a los 7 días y estuvieron por debajo del límite de cuantificación en los últimos tiempos de muestreo. La concentración de residuos en los puntos de inyección fue alta y siguió siendo 5 veces mayor al LMR en músculo en el último punto temporal.

En un estudio complementario, ocho cerdos fueron sacrificados 30 y 36 días después del tratamiento con Suramox. Sólo se investigaron los residuos en los puntos de inyección. Los resultados comunicados indicaron niveles de residuos por debajo del LMR en músculo en todos los puntos temporales, salvo en un animal en el último tiempo de muestreo, que mostró una concentración 6 veces mayor del LMR en músculo. En el caso de un animal, no se indicó el resultado a los 30 días.

5. Cálculo del período de espera tras la consideración de todos los estudios disponibles de residuos para ganado porcino y vacuno

Con la presentación del nuevo estudio de residuos en ganado vacuno, el TAC propuso un período de espera de 96 días basado en el método estadístico. Cuando presentó explicaciones orales al Comité sobre los nuevos datos presentados, el TAC acordó, no obstante, que los períodos de espera para el ganado vacuno no podían determinarse con los datos disponibles.

El CVMP concluyó que el método estadístico no podía utilizarse basándose en los datos del nuevo estudio presentado. Tampoco podía utilizarse un método alternativo porque las concentraciones de residuos en el punto de inyección en el último punto temporal eran hasta 5 veces mayores que el LMR en el músculo.

Con la presentación del nuevo estudio de residuos en ganado porcino, el TAC propuso un período de espera de 38 días basado en los dos estudios presentados.

El CVMP señaló que el TAC había excluido dos observaciones a la hora de determinar el período de espera porque representaban valores atípicos. El CVMP concluyó que esto no estaba científicamente justificado. Ni el método estadístico ni el método alternativo pudo ser utilizado porque las concentraciones de residuos en el punto de inyección en el último punto temporal eran hasta 6 veces mayores que el LMR en el músculo.

Del estudio original de depleción de residuos en ganado porcino, el CVMP concluyó que el riñón era el tejido limitante para el cálculo de un período de espera. Sin embargo, teniendo en cuenta los dos nuevos estudios de depleción de residuos en cerdos, el CVMP concluyó que la totalidad de los datos indicaba que la depleción de residuos en el punto de inyección determinará el período de espera.

Por tanto, no se pudieron recomendar períodos de espera para ganado vacuno y porcino.

MOTIVOS DE LA SUSPENSIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Habiendo considerado que:

- el CVMP estudió el procedimiento de arbitraje presentado de conformidad al artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE en interés de la Comunidad y en atención a la salud de los consumidores, respecto a Suramox 15 % LA o las variantes de ese nombre enumeradas en el Anexo I;
- el CVMP evaluó la información proporcionada por el Titular de la Autorización de Comercialización en respuesta a la lista de preguntas aprobada por el CVMP, la argumentación proporcionada por el Titular de la Autorización de Comercialización en apoyo a la solicitud de nuevo examen del dictamen y los nuevos datos sobre residuos facilitados por el Titular de la Autorización de Comercialización durante la reconsideración del dictamen solicitada por la Comisión Europea;
- el CVMP consideró que, basándose en los datos aportados en relación con la depleción de residuos de amoxicilina tras su administración en inyección, no fue posible determinar un periodo de espera para el vacuno ni para el porcino, dado que:
 - o en el vacuno, la concentración de residuos en el punto de inyección seguía estando por encima del LMR en el último punto de administración;
 - o en el porcino, la concentración de residuos en los riñones seguía estando por encima del LMR en el último punto de administración;
- el CVMP, después de evaluar la información proporcionada, concluyó que los periodos de espera establecidos actualmente para el vacuno y el porcino son insuficientes para garantizar que los alimentos obtenidos del animal tratado no contienen residuos que puedan constituir un riesgo de salud para el consumidor;

el CVMP recomienda suspender la Autorización de Comercialización de Suramox 15 % LA, y las variaciones de este nombre mencionadas en el anexo I y presentadas en forma de suspensión inyectable para el ganado porcino y vacuno.

Para considerar el levantamiento de la suspensión de las autorizaciones de comercialización, se necesitarían datos sobre la depleción de residuos en tiempos de muestreo más tardíos que permitieran determinar períodos de espera tanto para carne como para vísceras de vacuno y porcino.

Para garantizar una conclusión armonizada sobre la determinación de los períodos de espera, es muy recomendable que todos los nuevos estudios de depleción de residuos que se realicen para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización se remitan al CVMP para su asesoramiento.