

Anexo I

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

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Austria	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting- Injektionssuspension für Tiere	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Austria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Bélgica	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Bulgaria	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Bulgaria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Croacia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspensión para inyección, para ganado, ovejas, cerdos, perros y gatos	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Croacia	GENERA d.d. Svetonedeljska cesta 2 Kalinovica 10436 Rakov Potok Croatia	Simivet retard, 150 mg/mL, suspensión para inyección, para ganado, ovejas, cerdos, perros y gatos	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Chipre	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Chipre	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
República Checa	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Dinamarca	ScanVet Animal Health A/S Kongevej 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Dinamarca	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Estonia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Finlandia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Finlandia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Francia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Alemania	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Grecia	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Grecia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Hungría	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció A.U.V.	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros	Vía intramuscular o subcutánea
Hungría	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Hungría	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino	Vía intramuscular o subcutánea
Irlanda	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Irlanda	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Italia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini, cani e gatti	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Italia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Letonia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Letonia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Lituania	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml, injekcinē suspensija galvijams, kiaulēms, avims, šūnims ir katēms	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Lituania	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Noruega	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Países Bajos	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Polonia	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Polonia	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Polonia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Portugal	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Portugal	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Rumanía	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Rumanía	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Eslovaquia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Eslovaquia	Zoetis Česká republika, s.r.o námestí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Eslovaquia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Eslovenia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Eslovenia	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
España	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros	Vía intramuscular o subcutánea
Suecia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Reino Unido	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros	Vía intramuscular o subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Reino Unido	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea
Reino Unido	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Amoxicilina trihidrato	150 mg/ml	Suspensión inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Vía intramuscular o subcutánea

Anexo II

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

Resumen general de la evaluación científica de Betamox LA 150 mg/ml suspensión inyectable y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes (véase el anexo I)

1. Introducción

La amoxicilina es un antibiótico de amplio espectro de la familia de los β -lactámicos que pertenece al grupo de las aminopenicilinas. Este principio activo presenta una actividad bactericida dependiente del tiempo y actúa frente a microorganismos grampositivos y algunos microorganismos gramnegativos.

Betamox LA 150 mg/ml suspensión inyectable (en adelante, «Betamox LA») y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes son suspensiones inyectables que contienen 150 mg de amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) por cada 1 ml para el uso en bovino, ovino, porcino, perros y gatos. La dosis recomendada es de 15 mg de amoxicilina por kg de peso corporal y debe repetirse, si fuera necesario, después de 48 horas.

Se presentó una solicitud en virtud del artículo 13, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE, es decir, una solicitud genérica, de autorización de comercialización de conformidad con el procedimiento descentralizado (UK/V/0681/001/DC) para el medicamento veterinario Trymox LA 150 mg/ml suspensión inyectable para bovino, ovino, porcino, perros y gatos, con el Reino Unido como Estado miembro de referencia. El medicamento de referencia europeo es Betamox LA, que ha sido autorizado en varios Estados miembros de la UE desde hace décadas (por ejemplo, en el Reino Unido desde 1986).

A partir de la semejanza de la formulación entre el medicamento de referencia Betamox LA y el medicamento genérico Trymox LA 150 mg/ml suspensión inyectable, el tiempo de espera del medicamento de referencia se aplicó al medicamento genérico. No se facilitaron datos de eliminación de residuos para el medicamento genérico. Considerando que el medicamento de referencia y el medicamento genérico son cualitativa y cuantitativamente similares en relación con el principio activo y los excipientes, se aceptó la bioequivalencia.

Durante la evaluación, el Estado miembro de referencia facilitó varios resúmenes de datos de eliminación de residuos en los que se basaron los tiempos de espera del medicamento de referencia. No obstante, en estos estudios de eliminación de residuos, ninguno de los animales recibió el volumen de inyección máximo de 20 ml por lugar de inyección mencionado en la información sobre el producto.

Dentro del procedimiento descentralizado, el Estado miembro de referencia revisó el tiempo de espera del medicamento de referencia y declaró que para la carne y los despojos en todas las especies, el factor de seguridad añadido se ha incrementado del 10 % al 30 % para compensar el bajo peso corporal de los animales.

El volumen de 20 ml por lugar de inyección produce una dosis entre 2 y 6 veces más elevada en el lugar de inyección para los medicamentos veterinarios en comparación con las dosis analizadas en los estudios de eliminación de residuos. Asimismo, el medicamento presenta una formulación oleosa que produce una resorción lenta y una posible retención de residuos en los lugares de inyección. Además, la eliminación en el lugar de inyección está influida por la dosis y el volumen de inyección, por lo que una dosis más elevada podría producir reacciones en el lugar de inyección (daños tisulares) y cambios en la relación superficie-masa, así como un cambio de la eliminación hacia una cinética de orden cero. Esto suele producir una resorción más lenta en el lugar de inyección. Alemania consideró, por lo tanto, que la adición de un factor de seguridad para tener en consideración la dosis o el volumen más elevados previstos en el lugar de inyección no era suficiente; y que, sin un límite del volumen de

inyección respecto a los volúmenes cubiertos por los estudios de eliminación de residuos, la seguridad de los consumidores no estaba garantizada.

Asimismo, se ha observado que para Betamox LA había diferencias entre los tiempos de espera establecidos para bovino, ovino y porcino en los Estados miembros. Alemania considera, por lo tanto, que es necesario remitir el asunto al CMV en interés de la salud de los animales y para proteger la seguridad de los consumidores en la Unión.

Alemania solicitó al CMV que revisara todos los datos disponibles sobre eliminación de residuos para Betamox LA 150 mg/ml suspensión inyectable y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes y recomendara tiempos de espera suficientes para el bovino, ovino y porcino tratados. También se solicitó al CMV que considerara si son posibles otras medidas de gestión de riesgos para los medicamentos veterinarios en consideración (por ejemplo, limitar el volumen de inyección por lugar de inyección).

2. Análisis de los datos disponibles

Composición cualitativa y cuantitativa

Se recibió información sobre la composición de los productos afectados. Dado que las formulaciones son muy similares, se espera que todas las formulaciones tengan la misma conducta con respecto a su absorción en el lugar de inyección. Por esta razón, el CMV consideró que podría aplicarse un tiempo de espera común a todos los medicamentos veterinarios relacionados con este procedimiento de arbitraje.

Datos de eliminación de residuos

Eliminación de residuos en la carne y los despojos de bovino

El conjunto de datos incluía un proyecto integrado por tres estudios de eliminación de residuos realizados en 1995 que se consideró con carácter únicamente histórico e informativo, así como un estudio reciente realizado en 2019 que es conforme a las directrices actuales y se utilizó para la determinación del tiempo de espera.

En este estudio de eliminación de residuos conforme a las buenas prácticas de laboratorio (BPL) se distribuyeron veinte sujetos bovinos de raza mixta (10 machos y 10 hembras) de 9-13 meses de edad y un peso corporal de 269-371 kg en cinco grupos de cuatro animales (dos machos y dos hembras) por grupo. Se administró Betamox LA mediante inyección intramuscular en el cuello y el músculo del cuarto trasero a una dosis recomendada de 15 mg de amoxicilina por kg de peso corporal (es decir, 1 ml de producto por cada 10 kg de peso corporal) en dos ocasiones, con un intervalo de 48 horas. El volumen de dosis máximo fue de 15 ml por lugar de inyección, de modo que cada animal recibió al menos dos inyecciones.

Los animales fueron sacrificados a los 6, 12, 18, 24 y 30 días después de la administración intramuscular final. Se recogieron muestras de tejido (músculo lumbar, hígado, grasa perirrenal, riñón y lugar de inyección [central y circundante]) y se analizaron mediante un sistema validado de cromatografía líquida junto con espectrometría de masas en tándem (LCMS/MS), con un límite inferior de determinación de 20 ng/g para todos los tejidos.

Todas las muestras que no procedían de lugares de inyección (músculo lumbar, hígado, grasa perirrenal y riñón) recogidas en todos los tiempos de sacrificio contenían concentraciones de amoxicilina inferiores al límite inferior de determinación (20 ng/g). Las muestras de los lugares de inyección mostraron residuos por encima del valor límite máximo de residuos (LMR) de 50 µg/kg en los días 6, 12, 18 y 24 después de la administración; en el día 30, todos los niveles se situaron por debajo del LMR.

El lugar de inyección se consideró como el tejido determinante para el cálculo del tiempo de espera con concentraciones de residuos por encima del LMR hasta el día 24 después de la administración. En los días 12 y 24, una muestra de cada presentó una concentración de residuos significativamente más elevada en la muestra circundante en comparación con la muestra central. De conformidad con la directriz del CMV sobre residuos en el lugar de inyección (EMA/CVMP/542/2003)¹, en estos casos el punto no debe incluirse en los cálculos estadísticos y debe adoptarse una aproximación alternativa. A partir de los datos globales disponibles, el CMV concluyó que debe utilizarse la aproximación alternativa descrita en la directriz del CMV sobre la determinación de los tiempos de espera para tejidos comestibles (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² y que debería añadirse un período de seguridad del 30%, que daría lugar a un tiempo de espera para la carne y los despojos de bovino de 39 días.

Asimismo, para la administración intramuscular, el CMV concluyó que el volumen de inyección máximo por lugar de inyección en bovino debe limitarse a 15 ml (es decir, el volumen máximo analizado).

Eliminación de residuos en la carne y los despojos de ovino

El conjunto de datos incluía un proyecto integrado por tres estudios de eliminación de residuos realizados en 1995 que se consideró con carácter únicamente histórico e informativo, así como un estudio reciente realizado en 2019 que es conforme a las directrices actuales y se utilizó para la determinación del tiempo de espera.

En este estudio de eliminación de residuos conforme a las BPL se distribuyeron treinta sujetos ovinos de raza mixta (15 machos y 15 hembras) de aproximadamente 5 meses de edad y un peso corporal de 36,0-47,4 kg en cinco grupos de seis animales (tres machos y tres hembras) por grupo. Se administró Betamox LA mediante inyección intramuscular en el cuello y el músculo del cuarto trasero a una dosis recomendada de 15 mg de amoxicilina por kg de peso corporal (es decir, 1 ml de producto por cada 10 kg de peso corporal) en dos ocasiones, con un intervalo de 48 horas. El volumen de dosis máximo fue de 4 ml por lugar de inyección, de modo que cada animal recibió al menos dos inyecciones.

Los animales fueron sacrificados a los 8, 16, 24, 32 y 40 días después de la administración intramuscular final. Se recogieron muestras de tejido (músculo lumbar, hígado, grasa perirrenal y riñón, lugar de inyección [central y circundante]) y se analizaron mediante un sistema validado de LCMS/MS, con un límite inferior de determinación de 20 ng/g para todos los tejidos.

Todas las muestras que no procedían de lugares de inyección (músculo lumbar, hígado, grasa perirrenal y riñón) y la muestra circundante del lugar de inyección recogidas en todos los tiempos de sacrificio contenían concentraciones de amoxicilina inferiores al límite inferior de determinación (20 ng/g). Las muestras de los lugares de inyección mostraron residuos por encima del LMR en los días 8 y 16 después de la administración. A partir del día 24 todas las concentraciones de residuos se situaron por debajo del LMR.

El lugar de inyección se consideró como el tejido determinante para el cálculo del tiempo de espera con concentraciones de residuos superiores al LMR hasta el día 16 después de la administración. No había suficientes puntos temporales con valores de residuos medidos, por lo que no se puede utilizar la aproximación estadística, sino que en su lugar sería aplicable la aproximación alternativa descrita en la directriz del CMV mencionada anteriormente (EMA/CVMP/SWP/735325/2012). A partir de los datos globales disponibles, el CMV concluyó que debe utilizarse la aproximación alternativa y que debería añadirse un período de seguridad del 20 %, que daría lugar a un tiempo de espera para la carne y los despojos de ovino de 29 días.

¹ CVMP guideline on injection site residues (EMA/CVMP/542/2003) – [link](#)

² CVMP guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues (EMA/CVMP/SWP/735325/2012 – Rev. 1) – [link](#)

Asimismo, para la administración intramuscular, el CMV concluyó que el volumen de inyección máximo por lugar de inyección en ovino debe limitarse a 4 ml (es decir, el volumen analizado máximo).

Eliminación de residuos en carne y despojos de porcino

El conjunto de datos incluía un proyecto integrado por tres estudios de eliminación de residuos realizados en 1995 que se consideró con carácter únicamente histórico e informativo, así como un estudio reciente realizado en 2019 que es conforme a las directrices actuales y se utilizó para la determinación del tiempo de espera.

En este estudio de eliminación de residuos conforme a las BPL se distribuyeron treinta sujetos porcinos de raza mixta (15 machos y 15 hembras) de aproximadamente 3 meses de edad y un peso corporal de 51,8-69,2 kg en cinco grupos de seis animales (tres machos y tres hembras) por grupo. Se administró Betamox LA mediante inyección intramuscular en el cuello y el músculo del cuarto trasero a una dosis recomendada de 15 mg de amoxicilina por kg de peso corporal (es decir, 1 ml de producto por cada 10 kg de peso corporal) en dos ocasiones, con un intervalo de 48 horas. El volumen de dosis máximo fue de 4 ml por lugar de inyección, de modo que cada animal recibió al menos dos inyecciones.

Los animales fueron sacrificados a los 8, 16, 24, 32 y 40 días después de la administración intramuscular final. Se recogieron muestras de tejido (músculo lumbar, hígado, grasa con piel, riñón y lugar de inyección [central y circundante]) y se analizaron mediante un sistema validado de LCMS/MS, con un límite inferior de determinación de 20 ng/g para todos los tejidos.

Para todas las muestras que no procedían de lugares de inyección (músculo lumbar, hígado, riñón y grasa con piel) las concentraciones de amoxicilina fueron inferiores al límite inferior de determinación (20 ng/g) en todos los puntos temporales. Las muestras de los lugares de inyección mostraron residuos por encima del LMR en los días 8 y 16 después de la administración. A partir del día 24 todas las concentraciones de residuos se situaron por debajo del LMR.

El lugar de inyección se consideró como el tejido determinante para el cálculo del tiempo de espera con concentraciones de residuos por encima del LMR hasta el día 16 después de la administración. Sin embargo, en el día 8, tres muestras circundantes presentaron concentraciones de residuos más elevadas que la muestra central correspondiente y, en el día 24, dos muestras circundantes presentaron una concentración de residuos más elevada que la muestra central correspondiente. De conformidad con la directriz del CMV mencionada anteriormente sobre residuos en el lugar de inyección (EMEA/CVMP/542/2003), en estos casos el punto no debe incluirse en los cálculos estadísticos y debe adoptarse una aproximación alternativa. A partir de los datos globales disponibles, el CMV concluyó que debe utilizarse la aproximación alternativa descrita en la directriz del CMV mencionada anteriormente (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) y que debería añadirse un período de seguridad del 30%, que daría lugar a un tiempo de espera para la carne y los despojos de porcino de 42 días.

Asimismo, para la administración intramuscular, el CMV concluyó que el volumen de inyección máximo por lugar de inyección en porcino debe limitarse a 4 ml (es decir, el volumen máximo analizado).

Eliminación de residuos en la leche de bovino

Se facilitó un estudio de eliminación de residuos realizado en 1993 conforme a las BPL/CC, en el que se utilizaron ocho vacas frisonas con edades comprendidas entre los 3 y 8 años y con un intervalo de peso corporal de 480-620 kg. Se administró Betamox LA por vía intramuscular a una dosis de 15 mg de amoxicilina por kg de peso corporal (es decir, 1 ml de medicamento por cada 10 kg de peso corporal), en dos ocasiones, con 48 de diferencia. El volumen de dosis máximo por lugar de inyección fue de 20 ml y se utilizaron 3-4 lugares por animal. Fueron ordeñadas dos veces al día con un intervalo de 10-14 horas. Se obtuvieron muestras de leche de la producción de leche total de cada animal

durante 5 días y se analizaron mediante un ensayo microbiológico con un límite de determinación de 0,003 µg/ml.

Las concentraciones de residuos se situaron por debajo del límite de determinación a partir del punto temporal de 72 horas. A partir del método del tiempo hasta la concentración segura (THCS) descrito en la nota de orientación del CMV sobre la determinación de los tiempos de espera para la leche (EMA/CVMP/473/1998)³, se propuso un tiempo de espera de 9 ordeños, es decir 108 horas (4,5 días) para la leche del bovino tratado.

Este estudio de eliminación de residuos no se realizó de conformidad con la directriz del CMV mencionada anteriormente (EMA/CVMP/473/1998). Solo se utilizaron 8 animales y el límite de determinación de 3 µg/kg es cercano al valor de LMR de 4 µg/kg. Sin embargo, la aproximación de THCS utilizada tiene en cuenta la incertidumbre debido al pequeño tamaño muestral, ya que se basa en límites de tolerancia (un tamaño muestral más pequeño produce mayores límites de tolerancia). Asimismo, la aproximación de THCS solo utiliza la información si las observaciones se sitúan por encima o por debajo del LMR, pero no se basa en el valor exacto de una observación. Por consiguiente, la cercanía del límite de determinación respecto al LMR no se considera esencial para esta aproximación. Por esta razón, se consideró aceptable un tiempo de espera de 108 horas (4,5 días) para la leche de bovino.

Eliminación de residuos en la leche de ovino

No se facilitaron datos de residuos para la leche de ovino y se propuso incluir una declaración en la información sobre el producto para excluir el uso en el ovino que produce leche para el consumo humano.

La directriz del CMV sobre los requisitos de seguridad y datos sobre residuos para los medicamentos veterinarios para usos y especies menores (MUMS) o con un mercado limitado (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–rev. 1)⁴ incluye una disposición para la extrapolación de los tiempos de espera de la leche de especies mayores a menores, en este caso, de la leche de bovino a la leche de ovino. Sin embargo, además de la falta de datos de eliminación de residuos específicos del medicamento en la leche de ovino para los medicamentos veterinarios relacionados con este procedimiento de arbitraje, tampoco se dispone de datos farmacocinéticos o de eliminación de residuos en el Informe resumido de LMR para la amoxicilina del CMV⁵ para comparar la farmacocinética o los residuos entre especies. Por esta razón, el CMV concluyó que no era posible establecer un tiempo de espera seguro para la leche de ovino para los medicamentos veterinarios a los que hace referencia este procedimiento de arbitraje.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Introducción

Se solicitó al CMV que revisara todos los datos disponibles sobre eliminación de residuos para Betamox LA 150 mg/ml suspensión inyectable y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes y recomendara tiempos de espera suficientes (leche, carne y despojos) para los bovinos, ovinos y porcinos tratados.

Evaluación del beneficio

³ CVMP note for guidance on determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/1998) – [link](#)

⁴ CVMP guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) – [link](#)

⁵ CVMP MRL Summary report on penicillins – [link](#)

Aunque como parte de este procedimiento de arbitraje no se ha evaluado específicamente la eficacia en bovinos, ovinos y porcinos de los productos afectados, los productos evaluados se consideran eficaces.

Evaluación de riesgos

En este procedimiento de arbitraje no se han evaluado la calidad, la seguridad de los animales de destino, la seguridad de los usuarios ni el riesgo medioambiental de los medicamentos veterinarios afectados. Asimismo, no se evaluó la bioequivalencia para los medicamentos genéricos, puesto que esto ya se realizó en los procedimientos de autorización de comercialización respectivos.

Se ha detectado un riesgo relacionado con la duración de los tiempos de espera autorizados para bovinos, ovinos y porcinos, que, en algunos productos, podría ser insuficiente para permitir que los residuos de amoxicilina presenten valores por debajo de los LMR respectivos en los tejidos comestibles y la leche, lo que podría suponer un riesgo para los consumidores.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

A partir de los datos disponibles, se han establecido tiempos de espera revisados para Betamox LA 150 mg/ml suspensión inyectable y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes después del uso por vía intramuscular:

Bovinos

Carne y despojos: 39 días

Leche: 108 horas (4,5 días)

Porcinos

Carne y despojos: 42 días

Ovinos

Carne y despojos: 29 días

Leche: Su uso no está autorizado en ovinos cuya leche se utiliza para el consumo humano.

No se han presentado datos que justifiquen un tiempo de espera seguro después de la administración por vía subcutánea o cualquier otra vía. Por lo tanto, debe indicarse claramente en la información sobre el producto que solo está autorizado el uso por vía intramuscular para los animales productores de alimentos.

Asimismo, el volumen de inyección máximo por lugar de inyección debe limitarse a 15 ml para los bovinos y a 4 ml para los ovinos y porcinos.

Estas medidas se consideraron suficientes para garantizar la seguridad de los consumidores.

Evaluación y conclusiones sobre la relación beneficio-riesgo

Tras examinar los motivos de la solicitud de arbitraje y los datos disponibles, el CMV concluyó que los tiempos de espera para bovinos, ovinos y porcinos debían modificarse según lo recomendado y que el volumen de inyección máximo debía limitarse para garantizar la seguridad de los consumidores.

La relación beneficio-riesgo global para los medicamentos veterinarios Betamox LA 150 mg/ml suspensión inyectable y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes sigue siendo positiva, con la condición de que se realicen las modificaciones recomendadas en la información sobre el producto.

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

Considerando que:

- tras analizar los datos disponibles sobre la eliminación de residuos, el CMV consideró que se deben modificar los tiempos de espera para la leche, la carne y los despojos de bovinos, ovinos y porcinos tratados con el fin de garantizar la seguridad de los consumidores;
- tras analizar los datos disponibles sobre la eliminación de residuos, el CMV consideró que es necesaria una limitación de los volúmenes de inyección;
- el CMV consideró que la relación beneficio-riesgo global es positiva para los productos afectados por este procedimiento, con la condición de que se introduzcan las modificaciones en la información sobre el producto;

el CMV ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización para Betamox LA 150 mg/ml suspensión inyectable y denominaciones asociadas y los productos genéricos correspondientes indicados en el anexo I, cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluye en el anexo III.

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes de la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Si el uso en bovinos, ovinos y porcinos ya ha sido aprobado, debe utilizarse la redacción que se indica a continuación para las especies pertinentes:

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.9 Posología y vía de administración

...

Bovinos, ovinos y porcinos: únicamente mediante inyección intramuscular.

...

El volumen de la dosis es equivalente a 1 ml por cada 10 kg de peso corporal. Si el volumen de la dosis supera los 15 ml en bovinos y 4 ml en ovinos y porcinos, debe dividirse e inyectarse en dos o más lugares.

...

4.11 Tiempo(s) de espera

Bovinos:

Carne y despojos: 39 días

Leche: 108 horas (4,5 días)

Porcinos:

Carne y despojos: 42 días

Ovinos:

Carne y despojos: 29 días

Leche: Su uso no está autorizado en ovinos cuya leche se utiliza para el consumo humano.

Etiquetado

7. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

...

Bovinos, ovinos y porcinos: únicamente mediante inyección intramuscular.

...

El volumen de la dosis es equivalente a 1 ml por cada 10 kg de peso corporal. Si el volumen de la dosis supera los 15 ml en bovinos y 4 ml en ovinos y porcinos, debe dividirse e inyectarse en dos o más lugares.

...

8. TIEMPO(S) DE ESPERA

Bovinos:

Carne y despojos: 39 días

Leche: 108 horas (4,5 días)

Porcinos:

Carne y despojos: 42 días

Ovinos:

Carne y despojos: 29 días

Leche: Su uso no está autorizado en ovinos cuya leche se utiliza para el consumo humano.

Prospecto

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

...

Bovinos, ovinos y porcinos: únicamente mediante inyección intramuscular.

...

El volumen de la dosis es equivalente a 1 ml por cada 10 kg de peso corporal. Si el volumen de la dosis supera los 15 ml en bovinos y 4 ml en ovinos y porcinos, debe dividirse e inyectarse en dos o más lugares.

...

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

Bovinos:

Carne y despojos: 39 días

Leche: 108 horas (4,5 días)

Porcinos:

Carne y despojos: 42 días

Ovinos:

Carne y despojos: 29 días

Leche: Su uso no está autorizado en ovinos cuya leche se utiliza para el consumo humano.