

Anexo I

Relación de los nombres del medicamento veterinario, formas farmacéuticas, dosis del medicamento, especies de destino, vías de administración, tiempos de espera y titular/solicitante de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE/EEE	Titular/solicitante de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía del medicamento	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Dosis recomendada, frecuencia y vía de administración	Tiempo de espera (carne y leche)
Países Bajos	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Suspensión intramamaria	Amoxicilina 200 mg Ácido clavulánico 50 mg Prednisolona 10 mg	Ganado bovino en periodo de lactación	Administración intramamaria al ganado bovino en periodo de lactación en dosis de 3 jeringas por cuarto afectado, administradas de una en una a intervalos de 12 horas	No establecido
Reino Unido	Norbrook Laboratories Limited Station Works, Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Nisamox Lactating Cow Intramammary Suspension	Suspensión intramamaria	Amoxicilina 200 mg Ácido clavulánico 50 mg Prednisolona 10 mg	Ganado bovino en periodo de lactación	Administración intramamaria al ganado bovino en periodo de lactación en dosis de 3 jeringas por cuarto afectado, administradas de una en una a intervalos de 12 horas	Carne: 7 días Leche: 60 horas.

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la denegación de las autorizaciones de comercialización

Resumen general de la evaluación científica de Nisamox suspensión intramamaria para ganado bovino en periodo de lactación

1. Introducción

Nisamox suspensión intramamaria para ganado bovino en periodo de lactación (en lo sucesivo, Nisamox) es una suspensión intramamaria que contiene amoxicilina (en forma de trihidrato de amoxicilina), ácido clavulánico (en forma de clavulanato potásico) y prednisolona. La amoxicilina es una aminopenicilina semisintética con una actividad bactericida de amplio espectro. El ácido clavulánico, una sustancia presente en la naturaleza, es un inhibidor de la beta-lactamasa y un sinergista químico de la amoxicilina. La prednisolona es un corticosteroide antiinflamatorio. Nisamox se presenta en jeringas monodosis como una suspensión oleosa que se administra por vía intramamaria. Nisamox está indicado para el tratamiento de la mastitis en ganado bovino en periodo de lactación causada por los principales patógenos presentes normalmente en la ubre de la vaca (*Staphylococci*, *Streptococci* y *Escherichia coli*).

Nisamox fue autorizado en el Reino Unido el 21 de febrero de 2003 de conformidad con el apartado 1 del artículo 13 de la Directiva 2001/82/CE. En el momento de la autorización inicial, se conocían peor las dificultades de intentar demostrar la bioequivalencia de las preparaciones intramamarias y se aceptaron los principios generales aplicados por el solicitante en la realización de los estudios farmacocinéticos presentados.

La solicitud se presentó en el Estado miembro afectado, Países Bajos, con arreglo al procedimiento de reconocimiento mutuo. Durante el procedimiento, surgieron discrepancias entre el Estado miembro de referencia y el Estado miembro afectado respecto a la posibilidad de demostrar la bioequivalencia sistémica de un medicamento de aplicación tópica y de efecto tópico, y también respecto a otra duda relacionada con la idoneidad del tiempo de espera propuesto. Los Países Bajos consideraron que la autorización de Nisamox podía representar un riesgo potencial grave para la salud humana y animal, al no haber quedado suficientemente demostrada la seguridad y la eficacia del medicamento. En consecuencia, el asunto fue remitido al CVMP.

Se pidió al CVMP que emitiera un dictamen sobre las dudas planteadas por los Países Bajos y también sobre la relación entre beneficio y riesgo de Nisamox.

2. Evaluación de los datos presentados

En las solicitudes presentadas de conformidad con el apartado 1 del artículo 13 de la Directiva 2001/82/CE, el solicitante no está obligado a presentar los resultados de estudios farmacológicos, toxicológicos y clínicos. En apoyo de la solicitud de autorización de Nisamox, se presentaron estudios para comparar la farmacocinética en leche y en plasma de los medicamentos genéricos y de referencia. Se presentó un estudio de tolerancia para evaluar la seguridad del medicamento en ganado bovino en periodo de lactación. Se presentó también una evaluación del riesgo para los usuarios y una evaluación del riesgo medioambiental en fase I.

Se realizaron tres estudios farmacocinéticos comparativos con Nisamox y el medicamento de referencia, todos ellos con un diseño de grupos cruzados y dos períodos.

- Se realizó un estudio comparativo de plasma para medir las concentraciones plasmáticas de amoxicilina, clavulanato y prednisolona después de la perfusión intramamaria.
- Se realizó un estudio comparativo de leche para medir las concentraciones lácteas de amoxicilina y ácido clavulánico. Este estudio sirvió también para obtener datos sobre los residuos de amoxicilina y ácido clavulánico medidos en las muestra de leche del cuarto afectado (ubre) obtenidas a intervalos regulares después de la perfusión de Combisyn y el medicamento de referencia.
- Se realizó un estudio comparativo de leche para medir las concentraciones de prednisolona después de la perfusión intramamaria. El estudio sirvió también para obtener datos sobre los residuos de este principio activo.

Los datos plasmáticos indicaron que, en general, los intervalos de confianza estaban dentro de los límites de aceptación para la amoxicilina y la prednisolona. No se pudieron extraer conclusiones sobre el ácido clavulánico porque sus valores estuvieron casi siempre por debajo del límite de cuantificación.

Los resultados de los estudios de leche demostraron que las concentraciones de los principios activos eran similares a las del medicamento de referencia después de la perfusión intramamaria de Nisamox, aunque se observó una variabilidad considerable entre cuartos de la ubre afectados y también entre animales en todos los parámetros farmacocinéticos evaluados.

El CVMP consideró la conveniencia de aplicar los mismos parámetros farmacocinéticos de los estudios clásicos de bioequivalencia en plasma a datos comparativos en leche. El principio básico de los estudios de bioequivalencia es comparar el grado y la extensión de la exposición, por lo que las muestras no pueden obtenerse del mismo compartimento que para administración y excreción. Por consiguiente, las directrices actuales de bioequivalencia no son aplicables a los medicamentos intramamarios, porque no está claro en qué medida un cierto perfil cinético en la leche se correlaciona con el exhibido en el lugar de acción.

Cuando se preparó el método utilizado para investigar la similitud en cuanto a la eficacia de Nisamox, el solicitante no había realizado estudios clínicos comparativos, puesto que pensaba que los ensayos clínicos no tendrían sensibilidad suficiente para detectar diferencias entre Nisamox y el medicamento de referencia. Además, el solicitante alegó que la leche no estaba excluida de la directriz del CVMP para la realización de estudios de bioequivalencia (referencia en la sección 5.1 a «otros líquidos biológicos»). En consecuencia, el solicitante argumentó que la obtención de datos farmacocinéticos comparativos in vivo en leche y plasma era un método adecuado para la investigación de la bioequivalencia de un medicamento intramamario. El CVMP no pudo llegar a ninguna conclusión positiva sobre este método.

El solicitante volvió a alegar que la formulación de Nisamox era suficientemente parecida a la del medicamento de referencia como para poder eximirle de la presentación de datos in vivo. Cuando se le pidió que justificara más esta alegación, el solicitante presentó datos comparativos sobre las características fisicoquímicas del medicamento, como viscosidad, tamaño de partículas y disolución en leche, entre Nisamox y el medicamento de referencia. Se concluyó que, si bien se había demostrado que Nisamox era similar al medicamento de referencia en lo que respecta a la formulación, el tamaño de partículas y la viscosidad, esos datos solo podían considerarse como un apoyo, pero en ningún caso reemplazar a los estudios clínicos para demostrar la eficacia. Los datos sobre disolución, en concreto, eran poco concluyentes debido a limitaciones del diseño del estudio.

En cuanto a los residuos, los datos de los estudios comparativos en leche demostraban que todas las muestras de sangre de un cuarto de la ubre, obtenidas en el punto temporal correspondiente al tiempo de espera propuesto de 60 horas, tenían concentraciones de amoxicilina por encima del LMR en la

leche (4 µg/kg) y que algunas de estas muestras contenían ácido clavulánico en una concentración igual o superior al LMR en la leche de 200 µg/kg.

En el último punto temporal de obtención de muestras (108 horas), la mitad de las muestras de leche de un cuarto de la ubre tenían concentraciones de amoxicilina por encima del LMR. Todas las muestras de leche de un cuarto de la ubre obtenidas a partir de 84 horas tenían concentraciones de ácido clavulánico por debajo del LMR en la leche. En cuanto a la prednisolona, los datos indicaron unos valores muy por debajo del LMR en la leche de 6 µg/kg a partir de 24 horas.

Estos datos demostraron que el LMR se excedía en puntos temporales evaluados más allá del tiempo de espera, por lo que el solicitante propuso un nuevo tiempo de espera de 120 horas, basándose en la extrapolación estadística de los datos comparativos que había obtenido en la leche. El CVMP concluyó que el conjunto de datos y los análisis estadísticos utilizados para extrapolar el tiempo de espera propuesto a 120 horas eran insuficientes y no proporcionaban una base adecuada para proponer un nuevo tiempo de espera.

Otra cuestión evaluada por el CVMP fue un cambio en la formulación de Nisamox durante el desarrollo para aumentar la estabilidad del medicamento, respecto al cual consideró que podía afectar a la liberación de los principios activos del medicamento a los tejidos del animal. El solicitante presentó datos comparativos sobre la viscosidad entre la formulación «antigua» y la «nueva» de Nisamox.

Motivos de la denegación de las autorizaciones de comercialización y suspensión de la autorización de comercialización actual

El CHMP consideró que:

- los datos presentados en apoyo de esta solicitud no indicaban que se hubiera demostrado la bioequivalencia con estudios adecuados de biodisponibilidad entre los medicamentos de referencia y en investigación;
- no se había confirmado la eficacia de Nisamox;
- no se había justificado debidamente el tiempo de espera propuesto para Nisamox;
- los datos presentados en apoyo de esta solicitud no permitían concluir una relación favorable entre beneficio y riesgo para este medicamento.

En consecuencia, el CVMP concluyó que los datos presentados en apoyo de la solicitud no cumplían lo establecido en el artículo 13 de la Directiva 2001/82/CE y recomendó que se denegara la solicitud de comercialización en el Estado miembro afectado y se suspendiera la autorización de comercialización actual en el Estado miembro de referencia. Las condiciones para la revocación de la suspensión se describen en el anexo III.

Anexo III

Condiciones para la revocación de la suspensión de la autorización de comercialización

Antes de la revocación de la suspensión de la autorización de comercialización, la autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia verificará que el titular de la autorización de comercialización cumple las siguientes condiciones:

1. Deberán presentarse datos clínicos adecuados para confirmar la eficacia de Nisamox suspensión intramamaria para ganado bovino en periodo de lactación. Deberá utilizarse un diseño no inferior al del medicamento de referencia y prestar una especial atención a la sensibilidad de los análisis (por ejemplo, un estudio con tres grupos y placebo). El patógeno limitante de la dosis es *Staphylococcus aureus* productor de penicilinasa.
2. Deberá realizarse un estudio de reducción de residuos en la leche de conformidad con la «Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk» (EMEA/CVMP/473/98-FINAL).