

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

C/ Campezo, 1
Edificio 8
28022 - Madrid
España

PROCEDIMIENTO NACIONAL

INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICAMENTE DISPONIBLE PARA UN MEDICAMENTO VETERINARIO

APSAMIX AMOXICILINA 200 mg/g premezcla medicamentosa para porcino

MÓDULO 1

RESUMEN DEL MEDICAMENTO

Nº de trámite / Nº de RAEFAR	2021000145
Nombre, concentración y forma farmacéutica	APSAMIX AMOXICILINA 200 mg/g premezcla medicamentosa
Solicitante	ANDRÉS PINTALUBA, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/Prudenci Bertrana, nº5 43206 Reus (Tarragona) España
Sustancia activa	Amoxicilina trihidrato
Código ATCvet	QJ01CA04
Especies de destino	Porcino (lechones destetados)
Indicaciones de uso	Tratamiento y metafilaxis de las infecciones respiratorias causadas por <i>Streptococcus suis</i> susceptibles a la amoxicilina en cerdos tras el destete. Antes del tratamiento se debe establecer la presencia de la enfermedad en la piara.

MÓDULO 2

El resumen de características del producto o ficha técnica está disponible en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es/).

MÓDULO 3

INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICO

Bases legales de la solicitud original	Solicitud nacional de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008 de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.
Fecha del Comité de Medicamentos Veterinarios donde finalizó la evaluación del procedimiento nacional	3 de mayo de 2023
Fecha de la autorización del medicamento de referencia autorizado en España (solamente genéricos)	
Estados miembros afectados	----

1. VISIÓN GENERAL CIENTÍFICA

Para informes de evaluación públicos durante la primera autorización en un registro:

El medicamento se fabrica y controla usando ensayos y métodos validados, los cuales garantizan la consistencia del medicamento liberado en la comercialización.

Se ha mostrado que el medicamento puede ser usado con seguridad en las especies de destino; las reacciones leves observadas se indican en la ficha técnica.

El medicamento es seguro para el usuario, para los consumidores de los productos alimenticios de los animales tratados y para el medio ambiente, cuando se utiliza como se recomienda. Las advertencias apropiadas y precauciones se indican en la ficha técnica.

La eficacia del medicamento se demostró de acuerdo a las afirmaciones hechas en la ficha técnica.

El análisis global beneficio/riesgo está a favor de la concesión de la autorización de comercialización.

2. ASPECTOS DE CALIDAD

A. Composición cualitativa y cuantitativa

El medicamento contiene 200 mg/g de amoxicilina como amoxicilina trihidrato y harina de cáscara de almendra y avellana, parafina líquida ligera y monoestearato de glicerol 40-55 como excipientes.

El envase y el sistema de cierre están constituidos por una bolsa de film multicapa multicapa compuesto de polietileno lineal de baja densidad (LLDPE)/ poli(tereftalato de etileno) (PET)/Aluminio (AL)/poli(tereftalato de etileno) (PET) con una capacidad de 25 kg. La capa que está en contacto con el medicamento, revestimiento interior, es polietileno lineal de baja densidad. El sistema de cierre del envase es por termosellado.

La elección de la formulación ha sido justificada.

El medicamento es una forma farmacéutica conocida y su desarrollo está adecuadamente descrito de acuerdo con las directrices europeas más relevantes.

B. Descripción del método de fabricación

El medicamento se ha fabricado en su totalidad de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación en un lugar de fabricación adecuadamente autorizado.

Los datos del proceso de validación del medicamento han sido presentados siguiendo las correspondientes directrices europeas.

C. Control de los Materiales de Partida

La sustancia activa es amoxicilina trihidrato una sustancia conocida descrita en la Farmacopea Europea. La sustancia activa ha sido fabricada con arreglo a las Buenas Prácticas de Fabricación.

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran adecuadas para el control de la calidad de la misma. Los certificados de análisis demuestran que se cumplen las especificaciones indicadas.

Se han proporcionado certificados de idoneidad emitidos por el EDQM y se ha demostrado satisfactoriamente el cumplimiento con la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de Agentes de Encefalopatía Espongiforme Animal a través de los medicamentos humanos y veterinarios.

D. Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia del proceso de fabricación

No procede.

E. Pruebas de control del producto terminado

Las especificaciones del producto terminado controlan los parámetros más importantes de la forma farmacéutica. Los ensayos en las especificaciones, y sus límites, han sido justificados y se consideran apropiados para controlar la calidad del medicamento.

La validación de los métodos analíticos se considera satisfactoria.

Se ha presentado el análisis de los lotes del lugar de fabricación, demostrando su conformidad con las especificaciones.

F. Estudios de estabilidad

No se han evaluado los datos de estabilidad de la sustancia activa adecuados aportados ya que su CEP incluye el periodo re-análisis.

Los datos de estabilidad del producto terminado están conformes con las directrices europeas en vigor, demostrando la estabilidad del medicamento cuando se conserva en las condiciones aprobadas.

Los datos presentados del estudio de estabilidad en uso se consideran suficientes para avalar el periodo de validez en uso de 1 meses. Se han presentado datos de un lote recién fabricado y un lote próximo a caducidad

Los datos de estabilidad presentados de piensos medicamentosos se consideran suficientes para avalar el período de validez propuesto de 3 meses, tanto después de su incorporación en el alimento o en pienso granulado.

G. Otra información

No procede.

3 ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS

Como se trata de una solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008 de 18 de julio, y la bioequivalencia con el medicamento de referencia ha sido demostrada, no es necesario presentar resultados de las pruebas de inocuidad ni estudios de residuos.

Los aspectos de seguridad de este medicamento son idénticos a los del medicamento de referencia.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento se han actualizado respecto de las del medicamento de referencia y se consideran adecuadas para garantizar la seguridad del medicamento para los usuarios, el medio ambiente y los consumidores.

A Estudios de Seguridad

Estudios farmacológicos

Esta solicitud se presenta por procedimiento nacional, de acuerdo con el Artículo 13(3) de la Directiva 2001/82/CE, modificada por la Directiva 2004/28/CE (transpuesto en Capítulo II del Real Decreto 1246/2008) como solicitud híbrida. Dado la base legal, al demostrarse la bioequivalencia con el medicamento de referencia, no es necesario presentar los resultados de las pruebas farmacológicas.

Estudios toxicológicos

Al presentarse la solicitud de un medicamento híbrido, y demostrarse la bioequivalencia con el medicamento de referencia, no es necesario presentar los resultados de las pruebas toxicológicas.

Seguridad para el usuario

De acuerdo con los requisitos aplicados a este tipo de solicitud el solicitante proporciona una evaluación de riesgos para el usuario siguiendo la Directriz EMA "User Safety for Pharmaceutical Veterinary Medicinal Products" (EMA/CVMP/543/03-Final).

El efecto más crítico de la amoxicilina en la evaluación del riesgo para el usuario es la hipersensibilidad, que puede desencadenarse a concentraciones muy bajas. El usuario del medicamento trabaja en un entorno profesional, en la fábrica de piensos medicamentosos o en la granja donde se administra a los animales, observando buenas prácticas de fabricación e higiene. En dichos entornos existen medidas para controlar la exposición como ventilación local y contención de equipos. Se considera además que el empleo de equipos de protección personal como ropa y guantes de protección y mascarillas para polvo, reducen la exposición a niveles admisibles.

Se han modificado las medidas de gestión del riesgo para el usuario para actualizarlas con las de otros medicamentos similares.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento son adecuadas para garantizar la seguridad a los usuarios.

Evaluación del Riesgo Medioambiental

El solicitante presenta una evaluación del riesgo medioambiental en Fase I y Fase II conforme a las directrices CVMP/VICH.

Fase I

El solicitante presenta una evaluación del riesgo medioambiental en Fase I conforme a la directriz CVMP/VICH592/98-Final. Es necesario continuar la evaluación en Fase 2 ya que la evaluación de riesgo ambiental en Fase I mostró que la PEC en suelo (PECsuelo inicial = 1955 µg/kg) es mayor a 100 µg/Kg. Sin embargo, se demostró que la amoxicilina no es estable en suelo ni en estiércol de cerdo. Por lo tanto, la evaluación de riesgo ambiental en fase II se realizó con su principal metabolito, el ácido peniciloico (APA-Na; PECsuelo inicial = 2169 µg/kg) que es el que llega al medio ambiente.

Fase II

La Fase II se ha llevado a cabo según las directrices EMA/CVMP/VICH/790/03-FINAL, y EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev1. Los datos presentados se consideran completos y aceptables.

Propiedades físico-químicas			
Estudio	Guía	Resultado	Observaciones
Solubilidad en agua	OECD 105	79.9 g/l	
Constante de disociación en agua pKa	OECD 112	pK1= 8 pK2= 10,1	
Coeficiente de partición octanol-agua log Pow	OECD 117	LogKow= -2,2	

Destino y comportamiento en el medio ambiente			
Adsorción/desorción en suelo	OECD 106	Refesol 01-A: Koc = 68,6 Refesol 02-A: Koc = 87 Refesol 03-G: Koc = 56 Refesol 04-A: Koc = 44,7 Refesol 06-A: Koc = 77,4 Koc media = 66,7 cm ³ /g	
Transformación aeróbica y anaeróbica en suelo	OECD 307	Refesol 01-A: DT50= 1,7 d Refesol 02-A: DT50= 1,4 d Refesol 03-G: DT50= 1,3 d Refesol 04-A: DT50= 2 d Media geométrica (20°C): 1,6 d Mineralización: 82,1 % 4 productos de transformación menores.	

Estudio	Guía	Parámetro	Resultado	Observaciones*
----------------	-------------	------------------	------------------	-----------------------

		toxicológico		
Inhibición del crecimiento de Algas y/o cyanobacterias <i>Anabaena flos-aquae</i>	OECD 201	48h EC ₅₀ (crecimiento)	172 mg/l	
Inmovilización de <i>Daphnia</i> sp.	OECD 202	48h EC ₅₀	1000 mg/l	
Toxicidad aguda Peces <i>Danio rerio</i>	OECD 203	96h LC ₅₀	1000 mg/l	
Microorganismos del suelo: Ensayo de transformación de nitrógeno (28 días)	OECD 216	% efecto	≤ 25% del control	Valor umbral: 25% de desviación del control
Crecimiento de plantas terrestres	OECD 208	EC ₅₀	1152 mg/kg (Especie más sensible <i>Lattuca sativa</i>)	<i>Avena sativa</i> <i>Allium cepa</i> <i>Lactuca sativa</i> <i>Brassica alba</i> <i>Solanum lycopersicum</i> <i>Phaseolus aureus</i>
Reproducción en lombriz <i>Enchytraeidae</i>	OECD 222	NOEC _{mortalidad} NOEC _{crecimiento} NOEC _{reproducción}	≥ 2000 mg/kg ≥ 2000 mg/kg ≥ 2000 mg/kg	

Caracterización del riesgo

La concentración esperada en el medioambiente (PEC) para cada compartimento se calculó de acuerdo con las guías de evaluación de impacto medioambiental de medicamentos veterinarios (Fase I – CVMP/VICH/392/98-FINAL y Fase II – CVMP/VICH/790/03-FINAL) así como con la guía de apoyo a las guías VICH GL6 y GL8 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Teniendo en cuenta los factores de seguridad (AF) indicados en las guías mencionadas, se calcularon las concentraciones previstas de no efecto (PNEC) y se compararon con los valores de PEC. Los cocientes de riesgo (RQ) obtenidos en cada compartimento ambiental fueron los siguientes:

Compartimento	PNEC	PEC (APA-Na)	RQ
Aguas superficiales	1000 ug/L	61.06 µg/L	0.140
Aguas subterráneas	NA	0.000 µg/L	NA
Microorganismos del suelo: Transformación de nitrógeno en suelo	<25% diferencia con respecto al control	NA	NA
Suelo	11520	2169 µg/kg	0.188

La caracterización del riesgo resultó en valores de RQ por debajo de 1 para aguas superficiales, aguas profundas, suelo, y estiércol, indicando que el producto no supone un riesgo para estos compartimentos cuando se utiliza acorde al resumen de características del producto.

Evaluación de sustancias PBT

Evaluación de sustancias PBT			
Parámetro	Resultado		Conclusion
Bioacumulación	BCF	< 4	no B
Persistencia	DT ₅₀ , suelo, 12 °C	< 120 d	no P
Toxicidad	NOEC	1000 mg/L	no T
Conclusión-PBT:	El medicamento no se considera ni PBT ni vPvB.		

B Estudio de los residuos

Estudios de residuos

El solicitante no presenta estudios de residuos considerando la base legal del procedimiento y la bioequivalencia demostrada con el medicamento veterinario de referencia. No es necesario presentar los resultados de los estudios de depleción de los residuos.

LMRs

La sustancia activa amoxicilina es una sustancia autorizada incluida en el cuadro 1 del anexo del Reglamento (UE) N° 37/2010 de la Comisión.

Sustancia farmacológica-mente activa	Residuo marca-dor	Especie animal	LMR	Tejidos diana	Otras disposiciones
Amoxicilina	Amoxi-cilina	Todas las especies destinadas a la producción de alimentos	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Músculo Grasa Hígado Riñón Leche	Para los peces, el LMR en el músculo se refiere a «músculo y piel en proporciones naturales». Los LMR en la grasa, el hígado y el riñón no se aplican a los peces. Para el porcino y las aves de corral, el LMR en la grasa se refiere a «piel y grasa en proporciones naturales». No debe utilizarse en animales que producen huevos para consumo humano.

No se requiere LMR para los excipientes parafina líquida ligera y monoestearato de glicerol, ambos incluidos en la Tabla 1 del Anexo del Reglamento (EU) No 37/2010. El excipiente harina de cáscara de almendra y avellana está incluido en la lista de “*Substances considered as not falling within the scope of the Council Regulation 470/2009*”.

Tiempos de espera

Se proponen los mismos tiempos de espera que los autorizados para el medicamento de referencia, ya que la bioequivalencia entre ambos ha quedado demostrada:

Carne: 7 días

4 ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

Como se trata de una solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008 de 18 de julio, y la bioequivalencia con el medicamento de referencia ha sido demostrada, los estudios de eficacia no son necesarios. Las afirmaciones de eficacia para este medicamento son equivalentes a las del medicamento de referencia.

A Estudios preclínicos

Farmacología

Al presentarse la solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008, y demostrarse la bioequivalencia con el medicamento de referencia, no es necesario presentar los resultados de las pruebas farmacológicas.

Tolerancia en las especies de destino

Al presentarse la solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008, y demostrarse la bioequivalencia con el medicamento de referencia, no es necesario presentar los estudios de tolerancia en la especie de destino.

Aparición de resistencia

El solicitante ha presentado información suficiente para acreditar el estado actual de resistencias.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento son adecuadas para garantizar la eficacia del medicamento cuando se usa tal como se indica.

B Estudios clínicos

Al presentarse la solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008, y demostrarse la bioequivalencia con el medicamento de referencia, no es necesario presentar resultados de los ensayos clínicos

5. CONCLUSIÓN GLOBAL Y EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

La información presentada en el expediente demuestra que cuando el medicamento se utiliza de acuerdo con el Resumen de Características del Producto o Ficha Técnica, el perfil beneficio-riesgo para las especies de destino es favorable y la calidad y seguridad del medicamento para el ser humano y el medio ambiente es aceptable.

MÓDULO 4

EVALUACIONES DESPUÉS DE LA AUTORIZACIÓN

La ficha técnica y el prospecto pueden ser actualizados para incluir nueva información sobre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario. La ficha técnica actualizada está disponible en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es/).

Esta sección contiene información sobre cambios significativos que han sido hechos después de la autorización los cuales son importantes para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento.

Ninguna.