

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
CONCENTRACIONES, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, ESPECIES ANIMALES, TITULARES
DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS
CONCERNIDOS, ISLANDIA
Y NORUEGA**

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre comercial	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Frecuencia	Dosis recomendada	Tiempo de espera (carne y leche)
Austria	Pfizer Corp. Austria Seidengasse 33-35 1071 Viena	Dectomax 1% Injektions- lösung für Rinder und Schafe (Dectomax 1% solución, inyectable para ganado vacuno y ovino)	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado bovino y ovino No debe usarse en animales cuya leche se utilizase para consumo humano	Dosis única	200 µg/kg peso vivo	Carne: Ganado bovino: 42 días Ganado ovino: 40 días
Bélgica	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la- Neuve Bélgica	Dectomax	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado bovino y ovino	Dosis única	200 µg/kg peso vivo	Carne: Ganado bovino: 42 días Ganado ovino: 35 días Leche: Ganado bovino: 60 días Ganado ovino: 70 días
Dinamarca	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK 2750 Ballerup	Dectomax Vet DK MT NO 15721	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado Bovino No debe usarse en ganado bovino cuya leche se utiliza para consumo humano	Dosis única	200 µg/kg peso vivo	Carne: 45 días Leche: No debe utilizarse durante los 60 días previos a la fecha de parto prevista
Finlandia	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Dectomax Vet	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado bovino, renos, ganado porcino No debe usarse en animales durante lactación cuya leche se utiliza para consumo humano	Dosis única	Ganado bovino y renos: 200 µg/kg peso vivo Ganado porcino: 300 µg / kg peso vivo	Carne: Ganado bovino y renos: 42 días Ganado porcino: 49 días Leche: Tiempo de espera de 60 días para la leche en el caso de novillas, renos y animales durante el período seco
Francia	Pfizer 23/25 Ave du docteur Lannelongue 75014 Paris Francia	Dectomax	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado bovino y ovino No debe utilizarse en vacas lecheras durante la lactancia o durante el secado, ni en ovejas lecheras	Dosis única	Ganado bovino: 200 µg/kg peso vivo (subcutánea únicamente) Ganado ovino: 200 µg/kg peso vivo (subcutánea o intramuscular)	Carne: Ganado bovino: 42 días Ganado ovino: vía intramuscular: 35 días, vía subcutánea: 56 días

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre comercial	Concen-tración	Forma farmacéuti-ca	Especies animales	Frecuencia	Dosis recomendada	Tiempo de espera (carne y leche)
Alemania	Pfizer GmbH Pfizerstrasse 1 76139 Karlsruhe Alemania	Dectomax	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado bovino y ovino No debe usarse en animales en lactación cuya leche se utiliza para consumo humano	Dosis única	200 µg / kg peso vivo	Carne: Ganado bovino y ovino: 60 días
Grecia	Pfizer Hellas Alketou 5 11633 Pagrati – Athina Grecia	Dectomax	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado bovino y ovino: No debe usarse en vacas lecheras. Ganado porcino	Dosis única	Ganado ovino: 200 µg/kg peso vivo(subcutáneo, intramuscular) Ganado bovino: 200 µg/kg peso vivo (subcutáneo) Ganado porcino: 300 µg/kg peso vivo (intramuscular)	Carne: Ganado ovino: 35 días Ganado bovino: 42 días Ganado porcino: 49 días Leche: Ganado ovino: No debe utilizarse en ovejas lecheras, ni en ovejas gestantes en los 50 días previos al parto. Ganado bovino: No debe utilizarse en vacas lecheras, incluidas novillas lecheras gestantes, durante los 60 días previos al parto.
Irlanda	Pfizer Ltd. Walton Oaks, Dorking Road Tadworth, Surrey KT20 7NT Inglaterra	Dectomax 1% Solución inyectable	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado bovino y ovino	Dosis única	Ganado bovino: 200 µg/kg peso vivo Ganado ovino: 300 µg/kg peso vivo	Carne: Ganado bovino: 63 días Ganado ovino: 63 días
Italia	Pfizer Italia SRL Via Valbondione 113 00188 Roma	Dectomax 1% (doramectina)	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado bovino, ovino y porcino No debe usarse en animales cuya leche se utilizase para consumo humano.	Dosis única	Ganado bovino y ovino: 200 µg/kg peso vivo Ganado porcino: 300 µg/kg peso vivo	Carne: Ganado bovino: 42 días Ganado ovino: 35 días Ganado porcino: 37 días
Luxemburgo	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	Dectomax	10 mg/ml	inyectable	Ganado bovino y ovino No debe usarse en ganado bovino cuya leche se utilizase para consumo humano. No debe usarse en ovejas cuya leche se utilizase para consumo humano.	Dosis únicas	Ganado bovino: 200 µg / kg de peso (subcutáneo) Ganado ovino: 300 µg / kg de peso (subcutáneo o intramuscular)	Carne: Ganado bovino: 42 días Ganado ovino: 35 días Leche: Ganado bovino: No debe utilizarse en vacas lecheras secas, incluidas novillas preñadas, durante los 60 días previos al parto. Ganado ovino: No debe utilizarse durante los 70 días previos a la fecha de parto.

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre comercial	Concen-tración	Forma farmacéu-tica	Especies animales	Frecuencia	Dosis recomendada	Tiempo de espera (carne y leche)
Países Bajos	Pfizer Animal Health B.V. PO Box 37 2900 AA CAPELLE AAN DEN IJSSEL Países Bajos	Dectomax (REG NL 9844) Prontax (REG NL 9884)	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado bovino (no durante lactación), ovino (no durante lactación) y porcino	Dosis única. Ganado ovino: repetir si los síntomas de infección por <i>P.ovis</i> no desaparecen en 14 días	Ganado bovino y ovino: 200 µg/kg peso vivo Ganado porcino: 300 µg/kg peso vivo	Carne: Ganado bovino: 75 días Ganado ovino: 70 días Ganado porcino: 77 días Leche: Ganado bovino y porcino: producto no permitido para ovejas lecheras 70 días (carne y vísceras); producto no permitido para su uso en ovejas productoras de leche para consumo.
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-244 Porte Salvo Portugal	Dectomax solución inyectable	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado bovino, ovino y porcino	Dosis única	Ganado bovino y ovino 200 µg/kg peso vivo Ganado porcino: 300 µg/kg peso vivo	Carne: Ganado bovino: 42 días Ganado ovino: 35 días Ganado porcino: 56 días Leche: Ganado bovino: Prohibido en vacas en lactancia, no administrar durante los 60 días previos al parto Ganado ovino Prohibido en ovejas en lactancia, no administrar durante los 70 días previos al parto
España	Pfizer Avda. de Europa, 20b Parque Empresarial La Moraleja 28108 ALCOBENDAS	Dectomax solución inyectable	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado bovino y ovino	Dosis única	200 µg / kg peso vivo	Carne: Ganado bovino: 42 días Ganado ovino: 60 días
Suecia	Pfizer AB Box 501 183 25 Täby. Suecia	Dectomax vet	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado bovino, ovino, (renos)	No se especifica en SCP	Ganado bovino (y renos): 200 µg/kg peso vivo (subcutáneo) Ganado ovino: 200 µg/kg peso vivo (subcutáneo o intramuscular)	Carne: Ganado bovino: 49 días Ganado ovino: 45 días Renos: 42 días Leche: Ganado bovino: Bovino: Carne 49 días Leche: Prohibido en vacas lactantes, no administrar durante los 60 días previos al parto Ganado ovino: Prohibido en ovejas lactantes, no administrar durante los 70 días previos al parto

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre comercial	Concen-tración	Forma farmacéu-tica	Especies animales	Frecuencia	Dosis recomendada	Tiempo de espera (carne y leche)
Reino Unido	Pfizer Ltd Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido.	Dectomax Solución inyectable para ganado bovino y ovino	10mg/ ml	Solución inyectable	Ganado Ovino y bovino Su uso en ganado bovino u ovino en lactancia cuya leche se utilizase para consumo humano no está permitido	Dosis única	Ganado ovino: 300 µg/kg peso vivo Ganado bovino: 200 µg/kg peso vivo	Carne: Ganado bovino: 70 días Ganado ovino: 56 días Leche: Ganado bovino: No debe utilizarse en vacas lecheras en periodo seco, incluidas novillas gestantes, durante los 60 días previos al parto.
Islandia	Pfizer A/S Vestre Gade 18 2650 Hvidovre Dinamarca	Dextomax	1 %	Solución inyectable	Ganado bovino, especialmente toros, No debe usarse en vacas lactantes cuya leche se utilizase para consumo humano, ni siquiera durante el periodo de descanso. Ganado ovino: No debe usarse en ovejas lecheras cuya leche se utilizase para consumo humano. No usar en ovejas preñadas. Ganado porcino	Dosis única	Ganado bovino: 200 µg/kg peso vivo (subcutánea) Ganado ovino: 200 µg/kg peso vivo (subcutáneo, intramuscular) Ganado porcino: 300 µg/kg peso vivo Lechones < 16 kg: < 4 kg: 0,1 ml. 5-7 kg: 0,2 ml. 8-10 kg: 0,3 ml. 11-13 kg: 0,4 ml. 14-16 kg: 0,5 ml.	Carne: Ganado bovino: 45 días Ganado ovino: 35 días Leche: Ganado bovino: No debe utilizarse en vacas gestantes durante los 60 días previos a la fecha de parto Ganado ovino: No debe utilizarse en ovejas lecheras, durante al menos los 70 días previos al parto, si la lecha va a destinarse al consumo humano
Noruega	Pfizer As, Noruega Orion Pharma As Animal Health P.O. Box 52 0508 Oslo, Noruega	Dectomax	10 mg/ml	Solución inyectable	Ganado bovino, ovino, porcino, renos No debe usarse en animales lactantes de ganado bovino, ovino o renos cuya leche se utiliza para consumo humano.	No se especifica en el SCP	Ganado bovino y renos: 200 µg/kg peso vivo Ganado ovino: 200 µg/kg peso vivo (subcutáneo, intramuscular), (Nematodirus) 300 µg/kg de peso vivo (subcutáneo, intramuscular) Ganado porcino: 300 µg/kg peso vivo	Carne: Ganado bovino y renos: 42 días Ganado ovino: 45 días (intramuscular), 60 días (subcutánea) – Nematodirus battus 55 días (intramuscular), 70 días (subcutánea) Ganado porcino: 49 días Leche: Ganado bovino: no administrar durante los 60 días previos al parto Ganado ovino: no administrar durante los últimos 70 días previos al parto

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

1. Introducción y antecedentes

Dectomax solución inyectable contiene doramectina, un compuesto semisintético de la familia de las avermectinas utilizado para el tratamiento de parásitos internos y externos en ganado vacuno, ovejas, cerdos y renos, salvo en animales lactantes productores de leche para consumo humano. El producto ha sido autorizado en los Estados miembros de la UE y en los Estados del EEE/AELC que figuran en el Anexo I como solución inyectable para su administración por vía intramuscular y/o subcutánea. Los períodos de espera establecidos en los diferentes Estados miembros para tejidos comestibles de especies ovinas varían significativamente, entre 35 y 70 días.

El 27 de enero de 2004, el Reino Unido solicitó al CVMP la emisión de un dictamen, de conformidad con el artículo 34 de la Directiva 2001/82/CE del Consejo, en relación con las decisiones divergentes tomadas por las autoridades nacionales competentes con respecto a los períodos de espera para carne y vísceras en la concesión de autorizaciones de comercialización para productos inyectables de Dectomax destinados a especies ovinas.

El CVMP, en su reunión del 10-12 de febrero de 2004, inició un procedimiento de remisión conforme al artículo 34 de la Directiva 2001/82/CE del Consejo para los productos de Dectomax solución inyectable que contienen doramectina. Las cuestiones identificadas estaban relacionadas con los períodos de espera y se remitieron a los titulares de las autorizaciones de comercialización el 16 de febrero de 2004. Las respuestas se presentaron el 17 de junio de 2004.

El 7 de septiembre de 2004, el CVMP adoptó una opinión recomendando que el periodo de retirada para soluciones inyectables conteniendo doramectina para uso intramuscular en especies ovinas debería ser de 70 días para carne y vísceras. Con respecto al uso subcutáneo en especies ovinas, el Comité recomendó que no se podía establecer ningún periodo de retirada y que las referencias a esta ruta de administración debían ser retiradas de la literatura del producto.

El 17 de septiembre de 2004 se recibió en la EMEA una intención de recurso por el representante de los Titulares de la Autorización de Comercialización. Las bases para el recurso se recibieron en la EMEA el 8 de Noviembre de 2004.

El CVMP había evaluado anteriormente la doramectina para el establecimiento de límites máximos de residuos (LMR) de conformidad con el Reglamento 2377/90 del Consejo. El CVMP estableció una ingesta diaria admisible toxicológica de 0,5 µg/kg de peso corporal (30 µg/persona) para la doramectina, basándose en un NOEL de 0,1 mg/kg de peso corporal/día para la midriasis determinado en un estudio de toxicidad de 3 meses en perros beagle y aplicando un factor de seguridad de 200.

La doramectina se incluyó en el Anexo I del Reglamento (CEE) nº 2377/90 del Consejo y se establecieron los siguientes límites máximos de residuos para especies ovinas:

Músculo: 20 µg/kg	Tejido graso: 100 µg/kg
Hígado: 50 µg/kg	Riñones: 30 µg/kg

2. Discusión

2.1 Estudios de eliminación de residuos

Para el procedimiento de remisión, el representante de los titulares de la autorización de comercialización presentó tres estudios.

En el primer estudio, treinta y dos ovejas (grupo 2) recibieron una inyección intramuscular de doramectina en una dosis de 300 µg/kg peso vivo en 2 ocasiones, con un intervalo entre ellas de 7 días. Cuatro ovejas (grupo 3) recibieron una única inyección intramuscular de doramectina en una dosis de 300 µg/kg peso vivo el día 0 del estudio. Las restantes 4 ovejas (grupo 1) actuaron como controles no tratados. Los animales del grupo 2 se sacrificaron (2 machos y 2 hembras en cada punto temporal) 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 y 56 días después del segundo tratamiento. Los animales del Grupo 3 se sacrificaron 35 días después del tratamiento. Una vez sacrificados, se extrajeron de cada animal el hígado, los riñones, el lugar de inyección y muestras de tejido graso y músculo esquelético. Se determinó la concentración de doramectina en los distintos tejidos analizando muestras duplicadas (cuadruplicadas en el caso del lugar de inyección) y aplicando un procedimiento HPLC validado (límite de detección de 0,5 µg/kg, límite de cuantificación de 2,5 µg/kg (5 µg/kg en tejido graso).

En los animales del grupo 2 que recibieron dos dosis, el lugar de inyección presentó la mayor cantidad de residuos, seguido del hígado y el tejido graso. En el lugar de inyección, las concentraciones de doramectina variaron entre 709 y 5731 µg/kg a los 7 días, entre 326 y 4144 µg/kg a los 14 días, entre 96,3 y 1381 µg/kg a los 21 días, entre 40,1 y 754 µg/kg a los 28 días, entre 4,88 y 119 µg/kg a los 35 días, entre 24,4 y 185 µg/kg a los 42 días, entre menos de 2,5 y 94,3 a los 49 días y entre menos de 2,5 y 31,5 µg/kg a los 56 días.

En los animales del grupo 3 que recibieron una única dosis, la concentración media de residuos fue en todos los casos inferior a 10 µg/kg en el hígado (entre 2,56 y 7,72 µg/kg), los riñones (entre menos de 2,5 y 2,58 µg/kg), el tejido graso (entre menos de 2,5 y 17,4 µg/kg) y el músculo esquelético (entre menos de 2,5 y 4,89) al cabo de 35 días. En el lugar de inyección, los residuos variaron entre 67,3 y 144 µg/kg en ese único punto temporal. La comparación de los datos correspondientes a los grupos 2 y 3 indicó que la administración de la segunda dosis no afectaba al perfil de eliminación de residuos en los tejidos comestibles con unos tiempos de espera de unos 35 días.

En el segundo estudio, veinte ovejas recibieron una inyección subcutánea de doramectina marcada radioactivamente con ^3H en una dosis de 300 µg/kg. Otros 2 animales actuaron como controles no tratados. Se sacrificaron grupos de 4 ovejas (2 machos, 2 hembras) 14, 35, 42, 49 y 56 días después del tratamiento. Una vez sacrificados, se extrajeron de cada animal el hígado, los riñones, el lugar de inyección, tejido graso y músculo esquelético. Se homogeneizaron las muestras de tejido y se determinó la concentración de doramectina en una única submuestra utilizando un método analítico HPLC validado (límite de detección de 0,5 µg/kg, límite de cuantificación de 2,5 µg/kg).

Las concentraciones más altas de doramectina en hígado, riñón, músculo y tejido graso se obtuvieron a los 14 días (los valores medios fueron: hígado, $38,8 \pm 14,5$ µg/kg; riñones, $12,3 \pm 7,4$ µg/kg; músculo esquelético, $9,8 \pm 4,6$ µg/kg y tejido graso, $62,2 \pm 25,6$ µg/kg). En todos los demás puntos temporales, las concentraciones de doramectina en hígado, riñones y músculo esquelético fueron iguales o inferiores al límite de cuantificación. En el tejido graso, el nivel de residuos no llegó a los 8 µg/kg en ninguno de los demás puntos temporales. Las concentraciones de doramectina en el tejido del lugar de inyección fueron muy variables y el valor medio se mantuvo por encima del LMR en todos los tiempos de sacrificio (629 ± 829 µg/kg a los 14 días, 108 ± 101 µg/kg a los 35 días, $25,5 \pm 42,4$ µg/kg a los 42 días, 103 ± 101 µg/kg a los 49 días y 112 ± 106 µg/kg a los 56 días).

En el tercer estudio se repitió el análisis del tejido del lugar de inyección del segundo estudio ante la elevada variabilidad de los resultados obtenidos. Después de una extensa rehomogenización del tejido que quedaba del lugar de inyección (38-204 g), se analizaron cuatro submuestras de 2,5 g por cada animal para la determinación de doramectina. Pese a la extensa rehomogenización y al mayor número de submuestras, los resultados siguieron siendo muy variables, con unos valores medios superiores al LMR en todos los puntos temporales ($1866,8 \pm 1725,9$ µg/kg a los 14 días, $267 \pm 283,1$ µg/kg a los 35 días, $81,8 \pm 60,1$ µg/kg a los 42 días, $261,4 \pm 302,6$ µg/kg a los 49 días y $82,8 \pm 66,4$ µg/kg a los 56 días).

2.2 Cálculo de los períodos de espera

Los períodos de espera se basaron en cálculos estadísticos de los residuos en el lugar de inyección considerando el LMR en tejido muscular recomendado en el documento de trabajo del CVMP sobre residuos en el lugar de inyección (III/5933/94-EN). Este enfoque ofrece el mayor grado de protección al consumidor.

En cuanto al primer estudio, el cálculo estadístico del período de espera para el tejido del sitio de inyección después de una inyección intramuscular, según se establece en EMEA/CVMP/036/95-FINAL, señala un período de 70 días (redondeado a semanas completas).

Ni el segundo ni el tercer estudio son adecuados para determinar el período de espera cuando la administración es por vía subcutánea. Se calculó un período de espera de 182 días, pero en opinión del CVMP este enfoque no es sostenible, puesto que no existen estudios reales en el momento del sacrificio para confirmar esta predicción y resulta difícil extrapolar la concentración de residuos encontrada en las muestras del sitio de inyección para predecir un período de espera suficiente. No se puede aplicar un enfoque simplificado a los residuos en el lugar de inyección porque los residuos

sobrepasaron el LMR de 20 µg/kg en la mayoría de las muestras tomadas en el último período en que se sacrificaron animales (a los 56 días).

3. Conclusiones y recomendaciones

En el documento de trabajo del CVMP sobre residuos en el lugar de inyección (III/5933/94-EN) se recomienda tratar el lugar de inyección y sus residuos como si fueran músculo «normal» cuando uno de los tejidos diana es músculo. El período de espera debe basarse en el mantenimiento de la presencia de residuos por debajo del LMR en el lugar de inyección. Sólo cuando el músculo no sea un tejido diana y, por tanto, no se haya establecido un LMR para el músculo, debe considerarse un enfoque basado en la ADI.

El Comité, tras considerar el asunto tal y como se describe en el informe de evaluación de la remisión que figura adjunto, recomienda que el período de espera para las soluciones inyectables que contienen doramectina y se administran por vía intramuscular a especies ovinas sea de 70 días para la carne y los vísceras. Aunque en algunos Estados miembros está también indicada una dosis más pequeña de 200 µg/kg de peso corporal, así como una dosis más alta de 300 µg/kg de peso corporal, no se han facilitado datos sobre residuos para esta dosis más baja. Por consiguiente, la recomendación de un período de espera de 70 días se aplica a las dos dosis.

Con respecto a la doramectina administrada por vía subcutánea, los estudios revisados no proporcionan datos fiables que puedan servir como base para un cálculo válido. Considerando los datos disponibles, no se ha podido establecer un período de espera para la inyección subcutánea de doramectina, razón por la cual deben suprimirse las referencias a la administración por esta vía en la información sobre el producto.