

ANEXO I

LISTA DE LOS NOMBRES, FORMAS FARMACEUTICAS, COMPOSICIÓN, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, ESPECIES ANIMALES Y TITULARES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS Y NORUEGA

Estado Miembro	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre Comercial del Producto	Composición	Forma Farmacéutica	Vía de administración	Especies animales
Austria	Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francia	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Solución	Tópica	Ganado vacuno
Bélgica	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Bélgica	EPRINEX POUR-ON	5 mg/ml	Solución para uso externo	Tópica	Ganado vacuno, incluyendo vacas en lactación
Dinamarca	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Reino Unido	Eprinex Vet	5 mg/ml	Solución para unción dorsal externa	Tópica	Ganado vacuno
Finlandia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francia	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Solución para unción dorsal externa	Tópica	Ganado vacuno
Francia	Mérial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Francia	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Solución cutánea	Tópica	Ganado vacuno
Alemania	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Alemania	Eprinex Pour-on	0.5 g / 100 ml	Solución	Tópica	Ganado vacuno
Irlanda	Merial Animal Health Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Reino Unido	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0.5 % p/v	Solución para unción dorsal externa	Tópica	Ganado vacuno de carne y ganado vacuno lechero incluyendo vacas en lactación

Estado Miembro	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre Comercial del Producto	Composición	Forma Farmacéutica	Vía de administración	Especies animales
Italia	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Italia	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Solución para uso externo	Tópica	Ganado vacuno de carne y ganado vacuno lechero (incluyendo vacas en lactación)
Luxemburgo	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Bélgica	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Solución para uso externo	Tópica	Ganado vacuno incluyendo vacas en lactación
Países Bajos	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Países Bajos	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033	5 mg/ml	Solución	Tópica	Ganado vacuno
Portugal	Merial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Portugal	Eprinex Pour-On	5 mg/ml	Solución para unción dorsal externa	Tópica	Ganado vacuno de carne y ganado vacuno lechero
España	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona España	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Solución	Tópica	Ganado vacuno y vacas lecheras
Suecia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francia	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Solución para unción dorsal externa	Tópica	Ganado vacuno lactante y no lactante
Reino Unido	Merial Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Reino Unido	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0.5% p/v	Solución para unción dorsal externa	Tópica	Ganado vacuno y ganado vacuno lechero incluyendo vacas en lactación
Noruega	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francia	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Solución cutánea	Tópica	Bovino

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

1. Introducción y antecedentes

Los productos Eprinex para unción dorsal continua contienen eprinomectina, un compuesto semisintético de la familia de la avermectina, destinado al tratamiento de endo y ectoparásitos en el ganado vacuno, incluyendo vacas en lactación. El producto ha sido autorizado en la Unión Europea (en todos los Estados miembros, excepto en Grecia) y en Noruega como solución para unción dorsal continua para uso tópico. Existe una gran discrepancia en los tiempos de espera fijados por los distintos Estados miembros para los tejidos comestibles, que oscilan entre 0 y 21 días. El tiempo de espera para la leche se ha fijado de forma uniforme en 0 días.

El 18 de junio de 2003, Alemania solicitó al CVMP que emitiera un dictamen, de conformidad con el artículo 34 de la Directiva 2001/82/CE del Consejo, acerca de las decisiones discrepantes adoptadas por las autoridades nacionales competentes con respecto a los tiempos de espera para la carne y las vísceras al conceder las autorizaciones de comercialización de los productos Eprinex para unción dorsal continua.

Durante su reunión del 23 de julio de 2003, el CVMP decidió iniciar un procedimiento de remisión, de conformidad con el artículo 34 de la Directiva 2001/82/CE del Consejo, para los productos Eprinex para unción dorsal continua que contienen eprinomectina. Los asuntos identificados se referían a los tiempos de espera y fueron remitidos a los titulares de la autorización de comercialización el 28 de julio de 2003. Las respuestas se presentaron el 25 de noviembre de 2003.

El CVMP había evaluado previamente la eprinomectina con respecto a los límites máximos de residuos (LMR) de conformidad con el Reglamento 2377/90 del Consejo. El CVMP estableció una dosis diaria admisible (DDA) toxicológica de 5 µg/kg de peso corporal (300 µg/persona) para la eprinomectina, basándose en un nivel sin efectos (NOEL) de 1,0 mg/kg de peso/día para la midriasis y la degeneración neuronal del sistema nervioso, observado en un estudio de toxicidad de 53 semanas realizado en perros beagle, y aplicando un factor de seguridad de 200.

La eprinomectina fue incluida en el Anexo I del Reglamento 2377/90 del Consejo y se establecieron los siguientes límites máximos de residuos para las especies bovinas:

Músculo: 50 µg/kg
Tejido adiposo: 250 µg/kg
Hígado: 1500 µg/kg
Riñón: 300 µg/kg
Leche: 20 µg/kg

2. Discusión

2.1 Estudios de depleción de residuos

Para el procedimiento de remisión se presentaron cuatro estudios de depleción de residuos en ganado vacuno, utilizándose en uno de ellos el producto marcado radiactivamente y en los otros tres el producto no marcado. Todos los estudios se realizaron de conformidad con las normas de BPL utilizando la formulación comercializada en el Estado miembro correspondiente y en Noruega con la posología correcta. En los cuatro estudios, únicamente se tomaron muestras del tejido adiposo perirrenal y no se investigó la concentración de residuos en el tejido adiposo del lugar de aplicación. Sin embargo, no se considera que esto plantee dificultades para la fijación de un tiempo de espera apropiado.

En el estudio realizado con el producto marcado radiactivamente, se administró por vía tópica a 14 terneros machos y hembras, con edades comprendidas entre 8 y 10 meses, una dosis única de 0,5 mg/kg de peso de [5-3]H- eprinomectina. Los animales fueron sacrificados a los 7, 14, 21 y 28 días de tratamiento, a razón de 3 en cada uno de esos momentos de evaluación. Se tomaron muestras tisulares de músculo, tejido adiposo perirrenal, hígado, riñón y músculo del lugar de aplicación. Las concentraciones de marcadores de residuos se determinaron mediante un método validado de HPLC-fluorescencia, con un límite de detección de 1 µg/kg y un límite de cuantificación de 2 µg/kg.

En todos los momentos de evaluación, los valores fueron inferiores al LMR. Sin embargo, puesto que el sacrificio de los animales se hizo dejando tiempos de espera de 7 días o más, no puede excluirse que no se superase el LMR en momentos anteriores. Las concentraciones de residuos en el músculo del lugar de aplicación presentaron una gran variación, observándose el valor más alto en la muestra del día 28, el último momento de evaluación, y registrándose valores más elevados que en el músculo (unas 3 ó 4 veces más).

En uno de los estudios en que se utilizó el producto no marcado radiactivamente, se trató por vía tópica a 17 terneros macho castrados y 17 hembras de 17 a 20 meses de edad con una dosis única de eprinomectina de

0,5 mg/kg de peso. Los animales fueron sacrificados a los 10, 17, 24, 34, 44 y 55 días de tratamiento, a razón de 5 en cada uno de esos momentos de evaluación. Se sacrificaron dos animales control no tratados el día anterior al tratamiento y otros dos 23 días después del tratamiento. Se tomaron muestras tisulares de músculo, tejido adiposo perirrenal, hígado, riñón y músculo del lugar de aplicación. Las concentraciones de marcadores de residuos se determinaron mediante un método validado de HPLC-fluorescencia, con un límite de detección de 1 µg/kg y un límite de cuantificación de 2 µg/kg.

Las concentraciones de residuos se mantuvieron por debajo del LMR en todos los momentos de evaluación. Sin embargo, puesto que el sacrificio de los animales se hizo dejando tiempos de espera de 10 días o más, no puede excluirse que no se superase el LMR en momentos anteriores.

En un segundo estudio con el producto no marcado, se trató por vía tópica a 14 terneros macho castrados y 13 hembras de 12 a 19 meses de edad con una dosis única de eprinomectina de 0,5 mg/kg de peso. Los animales fueron sacrificados a los 0,5, 1, 3, 5 y 7 días de tratamiento, a razón de 5 en cada uno de esos momentos de evaluación. Se sacrificaron dos animales control no tratados dos días antes del tratamiento. Se tomaron muestras tisulares de músculo, tejido adiposo perirrenal, hígado, riñón y músculo del lugar de aplicación. Las concentraciones de marcadores de residuos se determinaron mediante un método validado de HPLC-fluorescencia con un límite de detección de 1 µg/kg y un límite de cuantificación de 2 µg/kg.

Las concentraciones más elevadas de residuos en los tejidos se observaron a los 3 días, posteriormente disminuyeron y no superaron el LMR en ninguno de los momentos de evaluación.

En el tercer estudio con el producto no marcado, 12 terneros macho no rumiantes, de 11 a 13 semanas de edad, fueron tratados por vía tópica con una dosis única de 0,5 mg/kg de eprinomectina. Los animales se sacrificaron a los 1, 3, 7 y 14 días de tratamiento, a razón de 3 en cada uno de esos momentos de evaluación. Se sacrificó un animal control no tratado inmediatamente antes del tratamiento y otro 14 días después. Se tomaron muestras tisulares de músculo, tejido adiposo perirrenal, hígado, riñón y músculo del lugar de aplicación. Las concentraciones de marcadores de residuos se determinaron mediante un método validado de HPLC-fluorescencia, con un límite de detección de 1 µg/kg y un límite de cuantificación de 2 µg/kg.

Las concentraciones plasmáticas y de residuos fueron mayores en los terneros no rumiantes que en los animales adultos y tardaron más en alcanzar valores máximos; las concentraciones más elevadas de residuos se alcanzaron transcurridos 7 días. Las concentraciones de residuos en los tejidos superaron el LMR después de 1 día (en tejido adiposo y músculo) y de 7 días (en hígado, tejido adiposo y músculo), pero se mantuvieron por debajo del LMR a los 14 días de tratamiento. En este estudio, las concentraciones de residuos experimentaron una gran variación.

2.2 Cálculo de los tiempos de espera

Los cuatro estudios se consideran relevantes para la fijación del tiempo de espera. Éste se calculó o bien mediante una estrategia estadística o bien mediante una estrategia alternativa, dependiendo del caso, conforme a la nota explicativa del CVMP sobre estrategias para la armonización de los tiempos de espera (EMEA/CVMP/036/95). En tres estudios, los datos permitieron la utilización de cálculos estadísticos. El tiempo de espera fue de 15 días en 2 de los estudios y de 3 días en el tercer estudio, calculado en función de la depleción de residuos en el hígado. En el cuarto estudio no fue posible emplear el método estadístico, debido a la gran variación observada en la serie de datos. Al aplicar en este estudio un cálculo alternativa, resultó un tiempo de espera de 14 días más un margen de seguridad, considerando la depleción de residuos en el hígado, el tejido adiposo y el músculo. Esta estrategia alternativa dio lugar a un tiempo de espera de 7 días más un margen de seguridad en el primer estudio, 10 días más un margen de seguridad en el segundo y 0,5 días más un margen de seguridad en el tercero. En general, se considera apropiado un tiempo de espera de 15 días para garantizar la depleción de los residuos por debajo de los LMR.

3. Conclusiones y recomendaciones

Basándose en los resultados de los cuatro estudios de depleción de residuos, realizados en ganado vacuno adulto y en terneros, el tiempo de espera más prolongado calculado para la carne y las vísceras es de 15 días (mediante la estrategia estadística) o de 14 días más un margen de seguridad (mediante la estrategia alternativa). Por tanto, el CVMP recomendó que se fijara un tiempo de espera de 15 días para la carne y las vísceras en todas las autorizaciones de comercialización de las soluciones para unción dorsal continua que contienen eprinomectina para uso tópico en especies de bovino, conocidas como Eprinex o variantes de dicho nombre, tal y como se refleja en el Anexo I. No se modifica el tiempo de espera de cero días para la leche que se ha establecido en todos los Estados miembros relevantes y en Noruega.