

Anexo I

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

Estado miembro de la UE /EEE	Solicitante / titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Austria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral
Bélgica	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral
Bélgica	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Bélgica	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral
Bulgaria	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos, caprinos	Oral
Bulgaria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral
Bulgaria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral
Croacia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspenzija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral

Estado miembro de la UE /EEE	Solicitante / titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Dinamarca	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Francia	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Francia	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Francia	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Francia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVABLE POUR BOVINS	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral
Alemania	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Hungría	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral

Estado miembro de la UE /EEE	Solicitante / titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Irlanda	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral
Irlanda	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Italia	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Italia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral
Noruega	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral

Estado miembro de la UE /EEE	Solicitante / titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Polonia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Portugal	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Rumanía	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Eslovenia	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Eslovenia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke Drench 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
España	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral
España	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke drench 34 mg/ml suspensión oral para bovino y ovino	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral

Estado miembro de la UE /EEE	Solicitante / titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Países Bajos	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral
Países Bajos	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Países Bajos	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Reino Unido	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Reino Unido	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral
Reino Unido	Merial Animal Health Limited, PO Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow Essex CM19 5TG United Kingdom	Distocur 34 mg/ml Oral Suspension for cattle and sheep	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral
Reino Unido	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos	Oral

Estado miembro de la UE /EEE	Solicitante / titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Reino Unido	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle and Sheep	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensión oral	Bovinos, ovinos	Oral

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Resumen general de la evaluación científica de Zanil y denominaciones asociadas y sus medicamentos genéricos(véase el anexo I)

1. Introducción

Los medicamentos veterinarios Zanil y denominaciones asociadas y sus medicamentos genéricos son suspensiones orales que contienen 34 mg de oxiclozanida por ml. La oxiclozanida es una salicilanilida antihelmíntica que se utiliza para el tratamiento de la fasciolosis en bovinos, ovinos y caprinos, y también para la eliminación de segmentos grávidos de helmínticos (especies de *Moniezia*).

Fasciola hepatica (nombre común: duela del hígado) es el agente causal de la fasciolosis, una de las enfermedades helmínticas más importantes en términos económicos que afectan al ganado en todo el mundo. Tanto las formas inmaduras como maduras de los trematodos son nocivas para las especies a las que infectan. El control de la duela del hígado se consigue principalmente mediante tratamiento con medicamentos veterinarios que contienen sustancias antitrematodos, además de las medidas zootécnicas adecuadas (por ejemplo, no alimentarse de pastos bajos ni de pastos en torno a albercas y arroyos).

En bovino, la dosis recomendada es de 10 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal (equivalente a 3 ml de producto por 10 kg de peso corporal), con una dosis máxima de 3,5 g de oxiclozanida por animal (equivalente a 105 ml de producto por animal). En ovino y caprino, la dosis recomendada es de 15 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal (equivalente a 4,4 ml de producto por 10 kg de peso corporal), con una dosis máxima de 0,68 g de oxiclozanida por animal (equivalente a 20 ml de producto por animal).

El producto de referencia europeo es Zanil, que está autorizado desde hace décadas en varios Estados miembros de la Unión Europea. Francia observó que los Estados miembros de la UE/EEE han establecido diferentes tiempos de espera para la leche y la carne de bovino y ovino tratados con Zanil y denominaciones asociadas y sus medicamentos genéricos. Por ejemplo, en carne de bovino los tiempos de espera aprobados varían entre 10 días y 28 días; para la leche de bovino, entre cero horas y 108 horas; para la carne de ovino, entre 14 días y 28 días y para la leche de ovino, desde «no utilizar en ovinos productores de leche para consumo humano» hasta 7 días. El tiempo de espera para la carne de caprino es de 14 días y para la leche, de cero días.

Teniendo en cuenta que Zanil se administra por vía oral y suponiendo aceptada la bioequivalencia entre Zanil y sus medicamentos genéricos, Francia consideró que, en aras de la seguridad de los consumidores, debía revisarse la idoneidad de los tiempos de espera para bovino, ovino y caprino y remitió el asunto al Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP).

En consecuencia, el 1 de septiembre de 2016, Francia inició un procedimiento conforme al artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE para los productos veterinarios Zanil y denominaciones asociadas y sus medicamentos genéricos. Se solicitó al CVMP que analizase todos los datos disponibles sobre eliminación de los residuos y que recomendase tiempos de espera para la leche y la carne de bovino, ovino y caprino tratados.

2. Análisis de los datos disponibles

Eliminación de los residuos en carne de bovino

Se presentó un estudio de eliminación de los residuos en bovino realizado de conformidad con las BPL con el medicamento veterinario «Zanil Fluke Drench» a la dosis recomendada (10 mg de oxiclozanida

por kg de peso corporal). El estudio se realizó en el año 2000 con 16 animales tratados (8 machos y 8 hembras) y un grupo de control formado por cuatro animales no tratados en cada grupo (dos machos y dos hembras).

Cuatro animales tratados (dos de cada sexo) fueron sacrificados 2, 4, 7 y 10 días después de la administración. Los animales de control no tratados (uno de cada sexo) fueron sacrificados a los 2 y 10 días.

Se analizaron muestras de tejido utilizando un método analítico HPLC-MS/MS. La concentración de residuos de oxiclozanida en hígado, riñones y músculo estuvo por debajo de los límites máximos de residuos (LMR) respectivos 7 días después de la administración, mientras que los residuos en grasa estuvieron muy por debajo de los LMR 10 días después de la administración.

Antes de realizar los análisis estadísticos, el CVMP corrigió los datos brutos de las concentraciones de residuos de oxiclozanida facilitados en el estudio para tener en cuenta la exactitud basada en un único lote en lugar de la exactitud interdiaria evaluada en el estudio de validación, porque esas exactitudes basadas en un único lote se desvían considerablemente de la exactitud interdiaria. Los datos recalculados en grasa (2, 4 y 7 días después de la administración) se analizaron utilizando el programa informático de análisis estadístico de la EMA (WT 1.4). Se confirmaron los supuestos de linealidad, la homogeneidad de las varianzas y la distribución normal de los errores y se calculó un tiempo de espera de 12,78 días.

En consecuencia, el Comité consideró que, a la vista de los resultados de este estudio, se puede recomendar un tiempo de espera seguro de 13 días para la carne de bovino.

Los solicitantes o titulares de las autorizaciones de comercialización no facilitaron más datos sobre la eliminación de residuos en carne de bovino.

Eliminación de los residuos en carne de ovino

Se presentó un estudio de eliminación de los residuos en ovino realizado de conformidad con las BPL con el medicamento veterinario «Nilzan Drench Plus», un producto combinado que contiene oxiclozanida (3,1 % p/v) y levamisol (1.5 % p/v). El producto «Nilzan Drench Plus» se administró por vía oral a ovino a la dosis única recomendada de 15 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal y 7,5 mg de levamisol por kg de peso corporal. El estudio se realizó en el año 2000 con 16 animales tratados (8 machos y 8 hembras) y un grupo de control formado por cuatro animales no tratados (dos machos y dos hembras).

Cuatro animales tratados (dos de cada sexo) fueron sacrificados 5, 10, 15 y 21 días después de la administración. Los animales de control no tratados (uno de cada sexo) fueron sacrificados a los 5 y 21 días.

Se analizaron muestras de tejido utilizando un método analítico HPLC-MS/MS. La concentración de residuos de oxiclozanida en hígado, riñones, músculo y grasa estuvo por debajo de los LMR respectivos y del límite inferior de cuantificación 10 y 15 días después de la administración.

Los niveles de residuos estuvieron también por debajo de los LMR (y del límite de cuantificación) en hígado, riñones y músculo el día 21. No obstante, en todas las muestras de grasa obtenidas de cuatro animales tratados y uno de los animales de control sacrificados el día 21 se encontraron concentraciones detectables de oxiclozanida, con valores más altos que en las muestras de grasa obtenidas los días 5, 10 y 15. Las muestras obtenidas de tres de los cuatro animales tratados estuvieron por encima del límite de cuantificación (una de ellas estuvo por encima del LMR para grasa (20 µg/kg)), y la muestra obtenida de uno de los animales de control estuvo también por encima del LMR.

Se consideró que los residuos obtenidos el día 21 eran valores atípicos y se les excluyó del análisis. Se recordó que en un estudio realizado con ¹⁴C-oxiclozanida marcada radiactivamente, mencionado en el apartado 25 del Informe Público Europeo de Evaluación de LMR (EPMAR) del CVMP para la oxiclozanida (EMA/MRL/889/03-FINAL)¹, se constató que la totalidad de los residuos de ¹⁴C-oxiclozanida estuvieron por debajo del LMR a los 14 días y que no aumentaron en ningún momento posterior. A partir de estos datos y teniendo en cuenta que en el estudio realizado con el producto combinado «Nilzan Drench Plus» se midieron también residuos en los controles no tratados, se consideró que los resultados obtenidos en este estudio a los 21 días eran valores atípicos y se les excluyó del análisis.

En vista de las deficiencias observadas en el estudio de «Nilzan Drench Plus», principalmente al hecho de que el producto utilizado fuera un producto combinado (oxiclozanida y levamisol) en lugar del monoproducto Zanil (oxiclozanida), y teniendo en cuenta los resultados anormales que se obtuvieron el día 21, se consideró apropiado el uso de un factor de seguridad suficiente de al menos el 30 % para el cálculo de los tiempos de espera. Tras considerar este estudio, en el que los residuos observados en todos los tejidos estuvieron por debajo del LMR el día 10, y los datos facilitados en el EPMAR del CVMP para la oxiclozanida (EMA/MRL/889/03-FINAL), según los cuales en la evaluación realizada a los 14 días los residuos totales estuvieron por debajo de los LMR en todos los tejidos, se mantiene un tiempo de espera de 14 días.

El tiempo de espera de 14 días se justifica además porque cuando el cálculo se realiza mediante la extrapolación el tiempo de espera recomendado en bovino, teniendo en cuenta la semivida de la oxiclozanida en grasa, se obtiene una cifra similar. La semivida calculada de este modo fue de aproximadamente 1,1 días según el estudio fundamental realizado en bovino (descrito antes). Como la dosis administrada a bovino es inferior al doble de la dosis administrada a ovino/caprino, debería añadirse una semivida (esto es, aproximadamente 1 día) al tiempo de espera para la carne de bovino (13 días) con el fin de compensar la diferencia de dosis. Se reconoció que en las directrices actuales del CVMP no se dice nada sobre la extrapolación de una especie mayor a otra, que no se dispone de la semivida específica en grasa de ovino y que el cálculo de la semivida en grasa de bovino se basó en un número limitado de datos.

En resumen, considerando el estudio de eliminación de los residuos realizado con el producto combinado «Nilzan Drench Plus», los resultados de la eliminación de los residuos facilitados en el EPMAR del CVMP para la oxiclozanida (EMA/MRL/889/03-FINAL), el tiempo de espera recomendado en bovino y la semivida calculada en grasa, se recomienda un tiempo de espera de 14 días para la carne de ovino.

Los solicitantes o titulares de las autorizaciones de comercialización no facilitaron más datos sobre la eliminación de los residuos en carne de ovino.

Datos sobre la eliminación de los residuos en carne de caprino.

Los solicitantes o titulares de las autorizaciones de comercialización no facilitaron datos sobre la eliminación de los residuos en carne de caprino.

Al no disponerse de datos específicos de la especie, el CVMP se mostró de acuerdo en recomendar la aplicación del tiempo de espera propuesto para la carne de ovino al caprino porque el régimen posológico (15 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal) es el mismo en las dos especies y porque, como se indica en el apartado 29 del EPMAR del CVMP para la oxiclozanida (EMA/MRL/889/03-FINAL), se considera que la farmacocinética de la oxiclozanida es similar en ovino y caprino.

En consecuencia, teniendo en cuenta las similitudes farmacocinéticas entre ovino y otros rumiantes, el tiempo de espera de 14 días recomendado para la carne de ovino puede aplicarse también a la carne

¹ CVMP European Public MRL Assessment Report for oxytetracycline (EMA/MRL/889/03-FINAL) – [link](#)

de caprino. Se considera este enfoque pragmático es apropiado en el caso de este procedimiento de arbitraje.

Datos de eliminación de los residuos en la leche de bovino

Se presentaron dos estudios de eliminación de residuos realizados de conformidad con las BPL en bovino.

El primer estudio se realizó en el año 2000 con el medicamento veterinario «Zanil Fluke Drencht» administrado mediante una única dosis máxima recomendada de 105 ml de producto por animal, de conformidad con la Directriz 48 de la VICH². Las 25 vacas incluidas en el estudio se encontraban en etapas distintas de lactación, con una producción láctea alta, media o baja. Los residuos en la leche se analizaron utilizando un método analítico HPLC-MS/MS antes del tratamiento y a intervalos de 12 horas hasta 168 horas después de la administración. En ninguna de las muestras obtenidas de vacas en los grupos de producción láctea media o alta, los niveles de residuos fueron superiores al LMR (10 µg/kg).

En el grupo de producción láctea baja, 3 de 9 vacas tuvieron niveles de residuos por encima del LMR. En estas 3 vacas, los niveles máximos fueron de 11,4, 20,26 y 23,2 µg/kg 24 y 48 horas después de la administración y los niveles de residuos disminuyeron por debajo del LMR en el sexto, séptimo y octavo ordeño tras la administración, aunque en la última muestra se obtuvo un nivel de 10,09 µg/kg, cercano al LMR (de 10 µg/kg) en el octavo ordeño después de la administración.

No se pudo aplicar ninguno de los métodos estadísticos mencionados en la Guía del CVMP a la determinación de los tiempos de espera para la leche (EMA/CVMP/473/98)³ por no cumplirse los requisitos descritos en la directriz. Lo mismo ocurrió cuando se corrigieron los datos brutos para tener en cuenta los datos de la exactitud basada en un único lote (observándose una desviación considerable con respecto a la exactitud interdiaria). En consecuencia, se siguió el método alternativo con arreglo a la Guía del CVMP sobre el método de armonización de los tiempos de espera (EMA/CVMP/036/95)⁴.

El primer punto temporal en el que todos los residuos presentes en la leche estuvieron por debajo del LMR fue el correspondiente a 108 horas. El CVMP consideró que esta cifra representaba el escenario más desfavorable, ya que se obtuvo en un grupo de animales que incluían vacas con una producción láctea baja y que, en consecuencia, no era necesaria la adición de un margen de seguridad. El CVMP consideró, por tanto, que sobre la base de este estudio, se podía establecer un tiempo de espera seguro de 108 horas (4,5 días) para la leche de bovino.

El segundo estudio se realizó en 2013 con un medicamento genérico que contenía 34 mg/ml de oxiclozanida (comercializado con los nombres de Chanil 34 mg/ml suspensión oral para bovinos y Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovinos). Se administró el producto a 22 vacas mediante una única dosis máxima recomendada de 105 ml de producto por animal y de conformidad con la Directriz 48 de la VICH. Se analizaron los residuos presentes en la leche utilizando un método analítico HPLC-MS/MS antes del tratamiento y a intervalos de 12 horas hasta 72 horas después de la administración. Después del tratamiento con oxiclozanida, los residuos en la leche estuvieron por debajo del LMR en todos los ordeños. Los niveles más altos de residuos (2 µg/kg, esto es, 1/5 del LMR) se observaron en una vaca en el segundo ordeño.

Ninguno de los métodos estadísticos descritos en la Guía del CVMP para la determinación de los tiempos de espera para la leche (EMA/CVMP/473/98) se consideró apropiado para el análisis de los datos debido al gran número de concentraciones de residuos por debajo del límite de cuantificación.

² VICH topic GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Marker-residue-depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) - [link](#)

³ CVMP note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/98) – [link](#)

⁴ CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95) - [link](#)

Cuando se utilizó el método alternativo, se pudo derivar un tiempo de espera de cero horas a partir de los resultados de este estudio, ya que se obtuvieron muestras de leche cada 12 horas e, incluso en el primer punto temporal, se observó que los residuos estaban por debajo del LMR.

Los solicitantes o titulares de las autorizaciones de comercialización no facilitaron más datos sobre la eliminación de los residuos en la leche de bovino. Aunque estos medicamentos veterinarios (el producto de referencia Zanil y sus medicamentos genéricos, Chanil/Rumenil) son suspensiones orales bioequivalentes y sus tiempos de espera deberían ser similares, los dos estudios de eliminación de residuos dieron lugar a unos tiempos de espera considerablemente diferentes.

Tras analizar los datos disponibles sobre la eliminación de residuos, el CVMP consideró que los niveles de residuos de oxiclozanida eran mayores en las vacas con una producción láctea baja y que la producción láctea diaria tenía una mayor influencia en los niveles de residuos en la leche que el peso corporal de los animales. En el primer estudio, se utilizó un grupo de vacas con una producción láctea muy baja (entre 11 y 14 l diarios), mientras que en el segundo estudio, la producción láctea más pequeña fue de 16,8 l diarios por animal. El CVMP concluyó que para la determinación del tiempo de espera debía tenerse en cuenta el escenario más desfavorable; esto es, debían considerarse los residuos en los animales con producción láctea baja. En consecuencia, el Comité consideró que a la vista de los datos disponibles, se podía establecer un tiempo de espera seguro de 108 horas (4,5 días) para la leche de bovino.

Datos de eliminación de los residuos en leche de ovino y caprino

Los solicitantes o titulares de las autorizaciones de comercialización no facilitaron más datos sobre la eliminación de los residuos en leche de ovino y caprino.

Para preservar la disponibilidad de los productos, el CVMP adoptó un enfoque pragmático y aceptó la extrapolación del tiempo de espera para la leche del bovino a la leche de ovino y caprino, a pesar de que la dosis administrada a ovino y caprino (15 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal) es mayor que la administrada a bovino (10 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal). Según el EPMAR del CVMP para la oxiclozanida (EMA/MRL/889/03-FINAL), los datos sobre farmacocinética y eliminación de los residuos no indican diferencias significativas entre bovino, ovino y caprino.

Para reducir la incertidumbre debida a la diferencia en las dosis administradas según la especie y las diferencias en la producción láctea y la concentración de grasas en la leche de ovino y caprino frente a la leche de bovino, el CVMP recomienda el uso de un factor de seguridad de 1,5 aplicado al tiempo de espera recomendado para la leche de bovino (108 horas o 4,5 días), con lo que se obtiene un tiempo de espera de 7 días para la leche de ovino y caprino.

3. Evaluación beneficio-riesgo

Introducción

Se solicitó al CVMP que analizase todos los datos disponibles sobre eliminación de los residuos para el medicamento veterinario Zanil y denominaciones asociadas y sus medicamentos genéricos, y que recomendase tiempos de espera para la leche, la carne de bovino, ovino y caprino tratados.

Evaluación del beneficio

Aunque la eficacia de los medicamentos en bovino, ovino y caprino no se ha evaluado específicamente como parte de este procedimiento de arbitraje, los medicamentos evaluados se consideran eficaces para el tratamiento y el control de la fasciolosis causada por trematodos adultos (*Fasciola* spp.). Las dosis recomendadas son de 10 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal en los bovino y de 15 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal en ovino y caprino.

Evaluación de los riesgos

En este procedimiento de arbitraje no se han evaluado la calidad, la seguridad en los animales de destino ni la resistencia parasitaria para Zanil y denominaciones asociadas y sus medicamentos genéricos.

Tras considerar los datos facilitados sobre la eliminación de los residuos en la leche y la carne, se identificó un riesgo de que los niveles de residuos excedieran los LMR con algunos de los tiempos de espera autorizados. Cuando los medicamentos se administran en las dosis recomendadas, los datos disponibles justifican los siguientes tiempos de espera:

- un tiempo de espera para la carne de bovino de 13 días;
- un tiempo de espera para la leche de bovino de 108 horas (4,5 días);
- un tiempo de espera para la carne de ovino y caprino de 14 días;
- un tiempo de espera para la leche de ovino y caprino de 7 días.

Estos tiempos de espera se consideran suficientes para garantizar la seguridad de los consumidores.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

El CVMP consideró que los tiempos de espera para la leche y la carne de bovino, ovino y caprino tratados debían modificarse según lo propuesto 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 CVMP concluyó que los tiempos de espera para la leche y la carne de bovino, ovino y caprino tratados debían modificarse según lo propuesto para garantizar la seguridad de los consumidores.

La relación beneficio-riesgo para los medicamentos veterinarios Zanil y denominaciones asociadas y sus medicamentos genéricos sigue siendo positiva, con la condición de que se realicen las modificaciones en la información sobre el producto (véase el Anexo III).

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

Considerando lo siguiente:

- tras analizar los datos disponibles sobre la eliminación de los residuos, el CVMP consideró que se deben modificar los tiempos de espera para la leche y la carne de bovino, ovino y caprino, con el fin de garantizar la seguridad de los consumidores;
- el CVMP consideró que la relación beneficio-riesgo es positiva para los medicamentos afectados por este procedimiento, con la condición de que se realicen las modificaciones en la información sobre el producto;

el CVMP ha recomendado efectuar modificaciones en las autorizaciones de comercialización para Zanil y denominaciones asociadas y los medicamentos genéricos correspondientes (véase el anexo I) a fin de modificar los resúmenes de las características del producto, el etiquetado y los prospectos en consonancia con los cambios recomendados en la información del producto indicados en el anexo III.

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Si el uso en bovino, ovino y caprino 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

4.11 Tiempo(s) de espera

Bovino:

Carne: 13 días.

Leche: 108 horas (4,5 días)

Ovino:

Carne: 14 días.

Leche: 7 días.

Caprino:

Carne: 14 días.

Leche: 7 días.

Etiquetado:

8. TIEMPO DE ESPERA

Bovino:

Carne: 13 días.

Leche: 108 horas (4,5 días)

Ovino:

Carne: 14 días.

Leche: 7 días.

Caprino:

Carne: 14 días.

Leche: 7 días.

Prospecto:

10. TIEMPO DE ESPERA

Bovino:

Carne: 13 días.

Leche: 108 horas (4,5 días)

Ovino:

Carne : 14 días.

Leche: 7 días.

Caprino:

Carne: 14 días.

Leche: 7 días.