



JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME
CODEx COMMITTEE ON RESIDUES OF VETERINARY DRUGS IN FOODS
Twenty-fourth Session

Comments Submitted by Argentina:

English

Argentina appreciates the opportunity to propose at this stage the incorporation of active substances used in veterinary drugs that may be included in the priority list to be recommended to JECFA for evaluation or re-evaluation, and undertakes to provide information in accordance with the template contained in the Annex to the reference document.

In this regard, Argentina would like to mention that *the establishment of MRLs for known active substances by the Codex Alimentarius is a pressing need* and that they are still an indispensable sanitary tool in the animal husbandry practices of our region. These *old compounds* have been registered most of the time using, as reference, limits or tolerances discontinued by the agencies that established them. The request for update by the competent bodies and the subsequent lack of supply of new data by the original sponsors have been the cause of their suspension. *There is no scientific evidence identifying human health concerns that deserve the suspension of use of such products. Instead, the lack of reference limits has actually raised international trade issues.*

For the above reasons, Argentina would appreciate the recommendation of the compounds *ethion, fosfomycin (or phosphomycin) and Ivermectin* to be evaluated by JECFA according to the forms attached.

JUSTIFICATION: There are no international reference MRLs for the said compounds, except for fosfomycin, of which there are Japanese MRLs for cattle tissues and Ivermectin for which MRLs were established in Cattle but not in other species. There is a pressing need to have MRLs recommended by the Codex Alimentarius that allow to establish reliable elimination periods so as to guarantee the safety of food from animals treated with them and to avoid international trade problems.

The profile forms for each active ingredient are attached as annexes.

ANEXO I: ETIÓN (ETHION)

ANEXO II: FOSFOMICINA (FOSFOMYCIN/ PHOSPHOMYCIN)

ANEXO III: IVERMECTINA (IVERMECTIN)

CRD - CL 2016/41-RVDF

ANNEX I

TEMPLATE FOR INFORMATION NECESSARY FOR PRIORITIZATION BY CCRVDF

ADMINISTRATIVE INFORMATION

1. ARGENTINA

2. Veterinary drug names: **Ethion**

3. Trade names: Garrathion, Mosktion F; Mosktion PF; Mosktion AI

4. Chemical names and CAS registry number:

Phosphorodithioic acid S,S'-methylene O,O,O',O'-tetraethyl ester

CAS: 563-12-2

5. Names and addresses of basic producers

OVER SRL

Meghmani Organics Limited INDIA

PURPOSE, SCOPE AND RATIONALE**6. Identification of the food safety issue (residue hazard)**

Ethion residues in edible cattle tissues that might cause public health concerns and/or international trade problems for these products.

7. Assessment against the criteria for the inclusion on the priority list

This molecule has been used in veterinary products for decades.

At present, products containing ethion are used in most countries of the region, mainly as tickicides. They have been registered using as reference the tolerance levels duly established by the EPA, which today are discontinued due to the non-submission of additional information by the sponsor when revised by the said agency, without any scientific evidence supporting health concerns.

There is an ADI in force established by the CODEX ALIMENTARIUS.

http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/standards/pestres/pesticide-detail/en/?p_id=34

RISK PROFILE ELEMENTS**8. Justification for use**

In Argentina, the emerging problem of the resistance of *B. microplus* to conventional molecules and the minimum possibility of new developments raise the need to introduce alternative active substances of proven effectiveness. In this context, ethion is highly effective against ticks and, considering that ticks have not been in contact with the proposed chemical for years, it is a valuable alternative as a control tool for the common cattle tick (*Boophilus microplus*).

9. Veterinary use pattern, including information on approved uses if available (*this should include product labels or other evidence of official use authorization*)

Approved product labels and use and marketing certificate are attached.

10. Commodities for which Codex MRLs are required

Cattle muscle, liver, kidney and fat.

RISK ASSESSMENT NEEDS AND QUESTIONS FOR THE RISK ASSESSORS**11. Specific request to risk assessors**

Recommendation of MRL for cattle muscle, liver, kidney and fat using as reference the ADI established by the CODEX ALIMENTARIUS (ADI: 0.002 mg/kg/day), the depletion studies available (remitted in the CL 2015 18-RVDF) and the studies with radiolabelled ethion made in the USA but to date have not been published

AVAILABLE INFORMATION**12. Countries where the veterinary drugs are registered**

Argentina: Mosktion F 00-162; Mosktion PF Mosktion AI 03-172; Garrathion Max 15-104

Colombia: Mosktion F Reg.I.C.A. No. 6826 MV.

Ecuador: Mosktion PF 3B2-10556-AGROCALIDAD

Nicaragua: Mosktion AI 9771

Paraguay: Mosktion PF 7036; Mosktion AI 8706

13. National/Regional MRLs or any other applicable tolerances

MRL (Argentina)

Muscle: 0.020 mg/kg

Kidney: 0.020 mg/kg

Liver: 0.020 mg/kg

Fat: 0.200 mg/kg

14. List of available data (pharmacology, toxicology, metabolism, residue depletion, analytical methods) (*this should include a list of the available data with the complete titles of studies*)

List of data submitted in the CL 2015 18-RVDF

- NATIONAL RESIDUE SURVEY INFORMATION BULLETIN. Australian Government, Department of Agriculture, Fisheries and Forestry– November 2010. International beef maximum residue limits (MRLs)
- Residuos de etión y cipermetrina en bovinos tratados con Garrathion max.
- Ensayo de mitigación de riesgos de etión y cipermetrina en baños para la remoción del producto una vez utilizado.
- Validación de las técnicas analíticas para la determinación de etión y cipermetrina en tejidos comestibles.

http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation94/ethion.pdf

List of studies conducted with radiolabelled ethion but to date not published:

- Bodden, R.M. and Zietlow, D.C. 1985. Poultry metabolism study on ethion. FMC Report No. PC 0026, by Hazelton Laboratories America, Inc., Madison, WI. Unpublished.
- Bosch, A. 1985. Metabolism study of 14C-labeled ethion in lactating goats. - Amendment No. 1, FMC Report No. PC-0033, by Hazelton Laboratories America, Inc., Madison, WI. Unpublished.
- Ellison, T. 1981a. Audit validation of the milk and tissue residue study on ethion in dairy cows. Report No. J8516. Unpublished.
- Ellison, T. 1981b. Audit validation of the study for the determination of ethion residues in chicken tissues and eggs. IBT Report No. J5425. Unpublished.
- Gohre, K. 1988. Metabolism of 14C-ethoxy labeled ethion in lactating goats. FMC Study No. 237GOAMO2. Unpublished.
- Gohre, K. 1991a. Metabolism of ethion in the goat - part I: Metabolite identification in urine, feces, milk and peritoneal fat. FMC Study No. 237GOAMO2-1. Unpublished.
- Gohre, K. 1991b. Metabolism of ethion in the goat - part II: metabolite identification in liver, kidney, heart and loin muscle. FMC Study No. 237GOAMO2-1. Unpublished.
- Shuttleworth, J.M. 1969. Determination of ethion residues in eggs and poultry tissues. FMC Report No. M-2548. Unpublished.
- Shuttleworth, J.M. 1971b. Residue determination of ethion and its oxygen analogs in milk and cow tissue. FMC Report No. M-2808. Unpublished.

Other studies available:

- Pharmacol Toxicol. 1991 Jul;69(1):34-7. Tissue distribution and urinary excretion of 14C-ethion in goats. Mosha RD(1). Author information: (1)Department of Pharmacology and Pathobiology, Royal Veterinary and Agricultural University, Frederiksberg C, Denmark.
- Bull Environ Contam Toxicol. 1990 Sep;45(3):375-81. Distribution and elimination of 14C-ethion in laying hens and eggs after oral exposure. Mosha RD(1), Gyrd-Hansen N, Nielsen P. Author information: (1)Department of Pharmacology and Toxicology, Royal Veterinary and Agricultural University, Denmark.
- Pharmacol Toxicol. 1990 Sep;67(3):246-51. Fate of ethion in goats after intravenous, oral and dermal administration. Mosha RD(1), Gyrd-Hansen N, Nielsen P. Author information: (1)Department of Pharmacology and Toxicology, Royal Veterinary and Agricultural University, Bülowsvej 13, Frederiksberg, Denmark.
- Vet Hum Toxicol. 1990 Feb;32(1):6-8. Toxicity of ethion in goats. Mosha RD(1), Gyrd-Hansen N. Author information: (1)Department of Pharmacology and Toxicology, Royal Veterinary and Agricultural University, Frederiksberg, Denmark.

TIMETABLE

15. Date when data could be submitted to JECFA.

The data submitted in CL 2015 18-RVDF are available. Studies with radiolabeled ethion were requested to the US, will be presented as soon as they are available.

CRD - CL 2016/41-RVDF**ANNEX II****TEMPLATE FOR INFORMATION NECESSARY FOR PRIORITIZATION BY CCRVDF****ADMINISTRATIVE INFORMATION****1. ARGENTINA****2. Veterinary drug names: FOSFOMYCIN / PHOSPHOMYCIN****3. Trade names:**

FOSBAC

FOSBAC PLUS T

4. Chemical names and CAS registry number:

(1,2-epoxypropyl)-, (1R,2S)-(-)-phosphonic acid; (2R-CIS)-(3-methyloxiranyl)phosphonic acid; (2R-CIS)-phosphonic acid; (3-Methyloxiranyl)phosphonic acid; 883a; antibiotic 833a; fosfocina; fosfonomycin

CAS # 23155-02-4**5. Names and addresses of basic producers****BEDSON S.A.****Las Palmeras 2240. La Lonja. Pilar. Buenos Aires. Argentina.****PURPOSE, SCOPE AND RATIONALE****6. Identification of the food safety issue (residue hazard)**

Fosfomycin residues in edible poultry and pig tissues that might cause public health concerns and/or international trade problems for these products.

7. Assessment against the criteria for the inclusion on the priority list

There are no fosfomycin MRLs established for edible poultry and pig tissues despite it has been used in animals intended for consumption for 30 years.

The product is used in more than 50 countries for animals intended for consumption. It is fundamental to establish reference MRLs and, on that basis, elimination periods that allow to guarantee public health.

RISK PROFILE ELEMENTS**8. Justification for use**

Fosfomycin is a one-of-a-kind antibiotic in terms of structure and mechanism of action, is not related to other antibiotic families and does not show cross-resistance to other molecules.

Its spectrum, mechanism of action, lack of toxic effects and low resistance make it an antibiotic of choice, especially in intensive productions such as those of poultry and pigs.

9. Veterinary use pattern, including information on approved uses if available (*this should include product labels or other evidence of official use authorization*)

Product labels and registration certificates to be attached.

10. Commodities for which Codex MRLs are required**MUSCLE, FAT, KIDNEY AND LIVER OF CHICKENS AND PIGS.****RISK ASSESSMENT NEEDS AND QUESTIONS FOR THE RISK ASSESSORS****11. Specific request to risk assessors**

ESTABLISHMENT OF ADI AND MRL FOR MUSCLE, FAT, LIVER AND KIDNEY OF CHICKENS AND PIGS.

Veterinary Drug Name	Species	Tissues	Additional Comments	Proposed Maximum Residue Limits
Fosfomycin	Poultry	Muscle	ADI Japan: 0,019 mg/kg b.w. per day. Dose in Poultry and Pigs: 10 mg/kg b.w to 40 mg/kg b.w.	500 (µg/kg)
		Skin and Fat		500 (µg/kg)
		Liver		500 (µg/kg)
		Kidney		500 (µg/kg)
	Pigs	Muscle	500 (µg/kg)	
		Skin and Fat	500 (µg/kg)	
		Liver	500 (µg/kg)	
		Kidney	500 (µg/kg)	

AVAILABLE INFORMATION¹**12. Countries where the veterinary drugs are registered**

Afghanistan, Arabia, Algeria, Argentina, Armenia, Bangladesh, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Dominican Republic, UAE, Ecuador, Egypt, El Salvador, Philippines, Guatemala, Honduras, Indonesia, Iraq, Jordan, Kenya, South Korea, Lebanon, Macedonia, Malaysia, Morocco, Mexico, Nicaragua, Oman, Pakistan, Palestine, Panama, Paraguay, Peru, Romania, Russia, Syria, Sri Lanka, South Africa, Thailand, Tajikistan, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, Yemen, Zimbabwe.

13. National/Regional MRLs or any other applicable tolerances**SENASA Argentina:**

Veterinary Drug Name	Species	Tissues	Accepted Maximum Residue Limits
Fosfomycin	Poultry	Muscle	500 (µg/kg)
		Skin and Fat	500 (µg/kg)
		Liver	500 (µg/kg)
		Kidney	500 (µg/kg)
	Pigs	Muscle	500 (µg/kg)
		Skin and Fat	500 (µg/kg)
		Liver	500 (µg/kg)
		Kidney	500 (µg/kg)

The Japan Food Chemical Research Foundation

Table of MRLs for Agricultural Chemicals

Agricultural Chemical: FOSFOMYCIN

Note:

Food	MRLs(ppm)
Cattle, muscle	0.5
Cattle, fat	0.5
Cattle, liver	0.5
Cattle, kidney	0.5
Cattle, edible offal	0.5
Milk	0.05
Perciformes (such as bonito, horse mackerel, mackerel, sea bass, sea bream and tuna)	0.05

ADI Japan: 0,019 mg/kg b.w. per day.

14. List of available data (pharmacology, toxicology, metabolism, residue depletion, analytical methods) (*this should include a list of the available data with the complete titles of studies*)

List of data submitted in the CL 2015 18-RVDF:

Poultry:

- 1) Bedson Technical Department (2010); Setting Maximun Residue Limits for the Antibiotic Fosfomycin, in food producing animals, Bedson S.A.
- 2) Oie World Organization for Animal Health (2007); OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance; OIE International Committee.
- 3) Consejo Seguridad Alimentaria de Japón (2010); Evaluation of a Veterinary Pharmaceutical Product, Fosfomycin.
- 4) Food Safety Commission of Japan (2010); Risk Assessment Report Fosfomycin (veterinary medicines); Food Safety Commission of Japan (FSCJ).
- 5) FCV-UNCPBA, Serum Disposition of the Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Intravenous and Oral Study. Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires School of Veterinary Sciences.
- 6) FCV-UNCPBA, Serum Disposition of the Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Intravenous and Intramuscular Study; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 7) FCV-UNCPBA, Tissue concentrations and withdrawal time of Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Muscle study – Oral Administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 8) FCV-UNCPBA, Tissue Concentration and Withdrawal Time of Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Muscle Study- Intramuscular Administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 9) FCV-UNCPBA, Tissue concentrations and withdrawal time of the Fosfomycin Antibiotic in broilers: Liver Study – Oral Administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 10) FCV-UNCPBA, Tissue Concentrations and Withdrawal Time of the Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Liver Study- Intramuscular Administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 11) FCV-UNCPBA, Tissue concentrations and withdrawal time of Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Kidney Study- Oral administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 12) FCV-UNCPBA, Tissue Concentrations and Withdrawal Time of the Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Kidney Study- IM Administration: Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.

- 13) Perez D.S., Tapia M.O. y Soraci A.L. (2014); Fosfomycin: Uses and potentialities in veterinary medicine; Open veterinary Journal, Vol. 4(1): 26-43.
- 14) Aramayona J.J, Bregante M.A., Solans C., Rueda S., Fraile L.J., Garcia M.A. (1997); Pharmacokinetics of fosfomycin in chickens after a single intravenous dose and tissue levels following chronic oral administration; Department of Pharmacology and Physiology, Department of Analytical Chemistry, Veterinary Faculty, University of Zaragoza, Spain.
- 15) Proanálisis S.A (2006); Final Report Evaluation of Oral Toxicity of Single LD 50 of Calcium Fosfomycin in Chickens (Gallus gallus); Proanálisis S.A. Department of Toxicological and Ecotoxicological Studies.
- 16) Dra. Susana M. Sicardi (1995); Evaluation of mutagenic and/or carcinogenic studies carried out with Fosfomycin; University of Buenos Aires. Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
- 17) D.S.Perez, A.L.Soraci, S.N.Dieguez and M.O.Tapia; Laboratorio de Toxicología, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Tandil, Buenos Aires, Argentina (2011); Determination and withdrawal Time of Fosfomycin in Chicken Muscle, Liver and Kidney; International Journal of Poultry Science 10 (8): 644-655.

Pigs:

- 1) Bedson Technical Department (2010); Establecimiento de límites máximos de residuos del antibiótico Fosfomicina en animales para consumo humano; Bedson S.A.
- 2) Oie World Organization for Animal Health (2007); OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance; OIE International Committee.
- 3) Consejo Seguridad Alimentaria de Japón (2010); Evaluación de Productos Farmacéutico Veterinario Fosfomicina.
- 4) Food Safety Commission of Japan (2010); Risk Assessment Report Fosfomycin (veterinary medicines); Food Safety Commission of Japan (FSCJ).
- 5) FCV-UNCPBA, Disposición sérica del antibiótico fosfomicina en cerdos: Estudio intravenoso y oral; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires Facultad de Ciencias Veterinarias.
- 6) FCV-UNCPBA, Disposición sérica del antibiótico fosfomicina en cerdos: Estudio intravenoso e intramuscular; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires Facultad de Ciencias Veterinarias.
- 7) Bedson S.A.; Determinación de residuos de fosfomicina en músculo, hígado, riñón y piel-grasa de cerdos- Administración por vía oral; Bedson S.A.
- 8) Perez D.S., Tapia M.O. y Soraci A.L. (2014); Fosfomycin: Uses and potentialities in veterinary medicine; Open veterinary Journal, Vol. 4(1): 26-43.
- 9) Soraci Alejandro L.; Aportes al conocimiento de la terapia antibiótica racional en producción porcina; Área Toxicología, FCV-UNCPBA.
- 10) Aramayona J.J, Bregante M.A., Solans C., Rueda S., Fraile L.J., Garcia M.A. (1997); Pharmacokinetics of fosfomycin in chickens after a single intravenous dose and tissue levels following chronic oral administration; Department of Pharmacology and Physiology, Department of Analytical Chemistry, Veterinary Faculty, University of Zaragoza, Spain.
- 11) Proanálisis S.A (2006); Informe Final Evaluación de la Toxicidad Oral Letal Media de Dosis Única de Fosfomicina Cálcica en pollos (Gallus gallus); Proanálisis S.A. Investigaciones Químicas Bromatológicas y Ambientales.
- 12) Dra. Susana M. Sicardi (1995); Evaluación de los estudios mutagénicos y/o carcinogénicos realizados sobre la Fosfomicina; Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica.

List of new data available:

- Mutability test of Fosfomycin-Na salt. Reverse mutation and yeast mutagenicity tests. Meiji Seika Kaisha Ltd. Central research office. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Fumiya Hirano.
- A study on the mutability of Fosfomycin sodium. Central research office. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Fumiya Hirano.

- The Effects of Fosfomycin on Antigenicity. Uichi Shibata, Masanori Izawa, Yoshiaki Shibazaki, Syūko Nagai, Ueto Takeda. Laboratory for Pharmacology, Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd. Keiichi Yaginuma, Nayu Mitomi, and Koshiro Umemura. Laboratory for Pharmaceutics, Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd. THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS. Vol. 34, No. 1, pp. 16-20 January 1981.
- Effect of Fosfomycin-Na on Reproductive Performance of Rats. III. Peri- and Post-Natal Examination. Takemi Koeda and Masahide Moriguchi. Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd. THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, vol 32, No. 2, pp 171-179 February 1979.
- Appendix 1 Table of laparotomy findings (peri- and post-natal drug administration test).
- Appendix 1 Table of laparotomy findings (pre-pregnancy and early-stage pregnancy drug administration test).
- Influences of Sodium Salt of Fosfomycin on Reproduction. II. Administration Test by Use of Rats in Pre- and Early Gestation. Takemi Koeda, Masahide Moriguchi. Central Research Institute, Meiji Seika Co., Ltd.
- Toxicological studies on fosfomycin-Na salt. I. Acute toxicity in mice and rats. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Hitoshi Sasaki, Masayuki Yokota, Hiroshi Watanabe, Haruo Kawaoto, Takashi Ito, Nobuyoshi Ishiwatari. Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd.
- Toxicological studies on Fosfomycin-Na salt. II. Subacute toxicity in rats and rabbits. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Hitoshi Sasaki, Masayuki Yokota, Tetsutaro Niizato, Hiroshi Watanabe, Haruo Kawaoto, Takashi Ito, Kazunobu Kumagai, Nobuyoshi Ishiwatari, Heijiro Suzuki. Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd.
- Toxicological studies on fosfomycin-Na salt. III. Chronic toxicity in rats and dogs. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Hitoshi Sasaki, Masayuki Yokota, Tetsutaro Niizato, Hiroshi Watanabe, Haruo Kawaoto, Takashi Ito, Kazunobu Kumagai, Nobuyoshi Ishiwatari, Heijiro Suzuki. Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd. Tsutomu Watanuki, Akira Senoo. The First Department of Pathology, Akita University School of Medicine.

TIMETABLE

15. Date when data could be submitted to JECFA.

Papers are available.

CRD - CL 2016/41-RVDF

ANNEX III

TEMPLATE FOR INFORMATION NECESSARY FOR PRIORITIZATION BY CCRVDF

ADMINISTRATIVE INFORMATION

1. ARGENTINA

2. Veterinary drug names: **Ivermectin, Ivermectine**

3. Trade names: ARIOMECTIN 3,15%, BAYMEC PROLONG, BAGOMECTINA AD3 E FORTE, BAGOMECTINA 3,15 LA AD3E, MELTRA ENDECTOCIDA 3.15 %, IVERCAL PLUS, IVERTON LA, ENDECTOSAN LA, IVOMEK, IVERMECTINA 1% MIVET, FANTEL FORTE 1% y 3,5%, VERMECTIN L.A. PREMIUM, VERMECTIN PREMIX PORCINOS, IVER 2, IVER 3,15 %, IVERMEX JGA, PRAZIMECTIN, IVERVET, IVERVET POUR ON, IVERSOL, etc

4. Chemical names and CAS registry number:

22,23-Dihydroavermectin B1; mezcla de Avermectina A1a (Componente H2B1a) y Avermectina A1a (Componente H2B1b)

Component H2B1a: Avermectina A1a, 5-O-dimetil-22,23-dihidro-(2aE,4E,8E)-(5'S,6S,6'R,7S,11R,13R,15S,17aR,20R, 20aR, 20bS)-6'-(S)-sec-Butil-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tetradecahidro-20,20b-dihidroxi [11,15- metano-2H,13H,17H-furo[4,3,2-pq][2,6]benzo dioxaciclooctadecino-13,2'-[2H]piran]-7-yl 2,6-dideoxi-4-O-(2,6- dideoxi-3-O-metil- -l-arabino -hexopiranosil)-3-O-metil-l-arabino-hexopiranosido

Component H2B1b: Avermectina A1a, 5-O-dimetil-25-de(1-metilpropil)-22,23-dihidro-25-(1-metiletil)-(2aE,4E,8E)- (5'S,6S,6'R, 7S,11R,13R,15S,17aR,20R,20aR,20bS)-3',4',5',6,6',7,10,11,-oxospiro[11,15-metano-2H, 3H, 17H-furo[4,3,2- pq][2,6]benzodioxaciclooctadecino-13,2' [2H]piran]-7-il 2,6-dideoxi-4-O-(2,6-dideoxi-3-O-metil--l-arabino-hexopiranosil)-3-O-metil--l-arabino-hexopiranosido

CAS: 70288-86-7

5. Names and addresses of basic producers

AFFORD S.A., AGROINSUMOS SA, ARIO Q CHEMICAL LAB, BAYER S.A., BIOGENESIS BAGO S.A., BROUWER S.A., CALASTREME S.A., FARMAGRUP S.A, FARMAGRUP S.A, FORTI SA, GANAFORT SACIAG, INSTITUTO ROSENBUSCH S.A., INTERVET ARGENTINA S.A., MERIAL ARGENTINA S.A., MICROSULES ARGENTINA S.A., MIVET S.A., OVEJERO DE ARG. S.A., OVER S.R.L., PHARMAVET S.A., PRODUCTOS VETERINARIOS S.A., TECNOFARM S.R.L., VABRIELA S.R.L., VETANCO S.A., VON FRANKEN SAIC

PURPOSE, SCOPE AND RATIONALE

6. Identification of the food safety issue (residue hazard)

Residues of Ivermectin in edible tissues of sheep / goats and pigs that could generate concerns for public health and / or problems in the international trade of such products

7. Assessment against the criteria for the inclusion on the priority list

NO MRL values have been determined in the consumer animals for the ovine / caprine and porcine species

RISK PROFILE ELEMENTS

8. Justification for use

Ivermectin is an ectoparasiticide and systemic and contact endoparasiticide drug. It has a broad spectrum of parasiticide action. It shows activity against many nematodes in various stages of the parasite cycle. It has efficacy against MIASIS, LUSTERS, LICE, MITES, MUGS, FLIES, HELMINTOS NEMATODOS.

9. Veterinary use pattern, including information on approved uses if available (*this should include product labels or other evidence of official use authorization*)

Attached labels of different products authorized in Argentina.

10. Commodities for which Codex MRLs are required

MRL in muscle, liver, kidney and fat of sheep / goats and pigs

RISK ASSESSMENT NEEDS AND QUESTIONS FOR THE RISK ASSESSORS

11. Specific request to risk assessors

Determine an MRL in tissues of consumer animals (sheep / goats and pigs) according to point 10

AVAILABLE INFORMATION

12. Countries where the veterinary drugs are registered

Argentina, Brazil, Uruguay, Mexico, United States, Europe, Bolivia, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru, Venezuela, Guatemala, Costa Rica

13. National/Regional MRLs or any other applicable tolerances

Resolución Senasa 559/2011 (Argentina)

Veterinary Drug Name	Especie	Tejidos	LMR (µg/kg)
Ivermectina	Ovinos	Grasa	20
		Hígado	15
	Porcinos	Grasa	20
		Hígado	15

14. List of available data (pharmacology, toxicology, metabolism, residue depletion, analytical methods) (*this should include a list of the available data with the complete titles of studies*)

- Residuos de Vermectin LA (Ivermectina al 3,15 %) en ovejas. Laboratorio de Farmacología y Toxicología- Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Litoral - Argentina. Dr. Juan Carlos Boggio. Octubre 2002. Tejidos ensayados: hígado, músculo, riñón y grasa.

- Determinación de Residuos y Cálculo del Tiempo de Retirada en Ovinos Tratados con Overmectina Triplex (Ivermectina 0,5% - Clorsulón 5%, Levamisol 20%). Jorge O. Errecalde. Octubre 2017. Estudio realizado por INCAM S.A. - Argentina.
- Determinación de Residuos y Cálculo del Tiempo de Retirada en Ovinos Tratados con Overmectina Duplex (Ivermectina 0,5% - Levamisol 20%). Jorge O. Errecalde, Octubre 2017. Estudio realizado por INCAM S.A. - Argentina.

TIMETABLE

15. Date when data could be submitted to JECFA.

As of June 15, 2018.

French

L'Argentine salue la possibilité de proposer à ce stade l'inclusion de principes actifs utilisés dans des médicaments vétérinaires susceptibles d'être inscrits sur la liste de priorités à recommander ensuite au JECFA pour évaluation ou réévaluation. À ces fins, elle s'engage à fournir les informations conformément au schéma annexé au document de référence.

À cet égard, l'Argentine souhaite souligner *qu'il est urgent que le Codex Alimentarius établisse des LMR pour des principes actifs connus* et qui constituent encore aujourd'hui des dispositifs sanitaires indispensables dans les pratiques d'élevage régionales. Pour la plupart, certains de ces *composés* ont été enregistrés sur la base de limites ou seuils de tolérance aujourd'hui abrogés par les agences qui les ont établis. La demande d'actualisation par les organismes compétents et, ensuite, le manque de nouvelles données apportées par les sponsors d'origine ont constitué la cause de leur suspension. *Il n'existe aucune preuve scientifique attestant de préoccupations pour la santé humaine qui justifient d'arrêter d'utiliser ce type de produits. En revanche, le manque de limites de référence a, pour sa part, posé des problèmes au niveau du commerce international.*

Au vu de ce qui précède, l'Argentine apprécierait que les composés tels que *l'éthion, la fosfomycine (fosfomycine ou phosphomycine) et l'ivermectine* soient recommandés au JECFA pour évaluation, conformément aux formulaires joints.

JUSTIFICATION : Il n'existe pas de LMR internationales de référence pour les composés susvisés à l'exception de la fosfomycine pour laquelle il existe des LMR au Japon pour les tissus de bovins, et de l'ivermectine, pour laquelle ont été établies des LMR pour les bovins, mais pas pour d'autres espèces. Il est indispensable de disposer des LMR recommandées par le Codex alimentarius permettant d'établir des périodes de rétention fiables afin de garantir la sécurité sanitaire des aliments dérivés des animaux traités avec lesdits composés et d'éviter des problèmes au niveau du commerce international.

Sont joints en annexes les formulaires contenant le profil de chaque principe actif :

ANNEXE I : ÉTHION (ETHION)

ANNEXE II : FOSFOMYCINE (FOSFOMYCIN/ PHOSPHOMYCIN)

ANNEXE III : IVERMECTINE (IVERMECTIN)

CRD - CL 2016/41-RVDF**ANNEXE I****SCHÉMA POUR LA COLLECTE DES INFORMATIONS NÉCESSAIRES À FIXER LES PRIORITÉS DU CCRVDF****RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF****1. ARGENTINE**

2. Noms du médicament vétérinaire : éthion, ethion

3. Noms commerciaux : Garrathion, Mosktion F; Mosktion PF; Mosktion AI

4. Appellations chimiques et numéro de CAS :

Acide phosphorodithioïque S,S'-méthylène O,O',O'-ester de tétraéthyle

Numéro de CAS : 563-12-2

5. Noms et adresses des principaux fabricants :

OVER SRL

Meghmani Organics Limited INDIA

BUT, CHAMP D'APPLICATION ET JUSTIFICATION

6. Identification de la question de la sécurité alimentaire (danger dû aux résidus)

Résidus d'éthion dans les tissus comestibles de bovins susceptibles d'entraîner des préoccupations pour la santé publique et/ou des problèmes au niveau du commerce international de ces produits.

7. Évaluation des critères justifiant l'inscription dans la liste des priorités

Cette molécule a été utilisée dans des produits vétérinaires pendant des décennies.

À l'heure actuelle, des produits contenant de l'éthion sont utilisés dans une grande partie des pays de la région, notamment comme produits anti-tiques. À l'époque, leur enregistrement s'était fait sur la base d'un seuil de tolérance fixé en temps voulu par l'EPA. Actuellement, ce dernier ne s'applique plus par manque de renseignements supplémentaires apportées par le sponsor lors d'un examen mené par ladite agence et faute de preuves scientifiques concernant les préoccupations pour la santé.

Une nouvelle DJA a été établie par le JECFA aux termes du rapport de sa 85^e réunion.

<http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/>

ÉLÉMENTS DU PROFIL DE RISQUE

8. Justification de l'utilisation

En Argentine, le problème émergent de résistance de *B. microplus* à des molécules conventionnelles et la possibilité minimale de voir apparaître de nouveaux développements impose le besoin de présenter des alternatives de principes actifs à efficacité prouvée. Dans ce contexte, l'éthion affiche une efficacité élevée contre la tique et, dans la mesure où cette dernière n'a pas été en contact depuis des années avec le produit chimique proposé, c'est une alternative intéressante pour contrôler la tique commune du bovin (*Boophilus microplus*).

9. Pratiques d'utilisation vétérinaire, y compris des renseignements sur les usages approuvés, si disponibles (il faudrait inclure les étiquettes des produits ou toute autre preuve d'autorisation officielle d'utilisation)

Les étiquettes des produits approuvés ainsi que le certificat d'utilisation et de mise sur le marché sont annexés.

10. Produits pour lesquels des LMR du Codex sont demandées

Muscles, foie, rognons et graisse de bovins.

BESOIN D'ÉVALUATION DES RISQUES ET QUESTIONS ADRESSÉES AUX RESPONSABLES DE L'ÉVALUATION

11. Demande spécifique adressée aux responsables de l'évaluation des risques

Recommandation de LMR pour les muscles, le foie, les rognons et la graisse de bovins en prenant comme référence la nouvelle DJA établie par le le JECFA aux termes du rapport de sa 85^e réunion, les études de déplétion disponibles (soumises dans la CL 2015 18-RVDF) et les études utilisant de l'éthion radiomarqué menées aux États-Unis qui, à ce jour, n'ont pas été publiées.

RENSEIGNEMENTS DISPONIBLES¹

Lors de l'établissement du profil de risque préliminaire le(s) membre(s) devrai(en)t tenir compte des dernières mises à jour publiées par le JECFA, afin de permettre l'évaluation du médicament vétérinaire en vue d'établir des DJA et les LMR.

12. Pays où le médicament vétérinaire est enregistré

Argentine : Moskion F 00-162; Moskion PF Moskion AI 03-172; Garrathion Max 15-104

Colombie : Moskion F Reg.I.C.A. N° 6826 MV.

Équateur : Moskion PF 3B2-10556-AGROCALIDAD

Nicaragua : Moskion AI 9771

Paraguay : Moskion PF 7036; Moskion AI 8706

13. LMR nationales/régionales ou tout autre seuil de tolérance applicable

LMR (Argentine)

Muscles : 0,020 mg/kg

Rognons : 0,020 mg/kg

Foie : 0,020 mg/kg

Graisse : 0,200 mg/kg

14. Listes des données disponibles (pharmacologie, toxicologie, métabolisme, épuisement des résidus, méthodes d'analyses) (il faudrait inclure une liste des données disponibles avec les titres complets des études)

Liste des données soumises dans la CL 2015 18-RVDF

- NATIONAL RESIDUE SURVEY INFORMATION BULLETIN. Australian Government, Department of Agriculture, Fisheries and Forestry– November 2010. International beef maximum residue limits (MRLs)
- Résidus d'éthion et de cyperméthrine chez les bovins traités au Garrathion max.
- Test d'atténuation des risques liés à l'éthion et à la cyperméthrine à l'aide de bains pour éliminer le produit après utilisation.
- Validation des méthodes d'analyses pour la détermination de l'éthion et la cyperméthrine dans les tissus comestibles.

http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation94/ethion.pdf

Liste des études menées utilisant de l'éthion radiomarqué qui, à ce jour, n'ont pas été publiées :

- Bodden, R.M. and Zietlow, D.C. 1985. Poultry metabolism study on ethion. FMC Report No. PC 0026, by Hazelton Laboratories America, Inc., Madison, WI. Unpublished.
- Bosch, A. 1985. Metabolism study of 14C-labeled ethion in lactating goats. - Amendment No. 1, FMC Report No. PC-0033, by Hazelton Laboratories America, Inc., Madison, WI. Unpublished.
- Ellison, T. 1981a. Audit validation of the milk and tissue residue study on ethion in dairy cows. Report No. J8516. Unpublished.
- Ellison, T. 1981b. Audit validation of the study for the determination of ethion residues in chicken tissues and eggs. IBT Report No. J5425. Unpublished.
- Gohre, K. 1988. Metabolism of 14C-ethoxy labeled ethion in lactating goats. FMC Study No. 237GOAMO2. Unpublished.
- Gohre, K. 1991a. Metabolism of ethion in the goat - part I: Metabolite identification in urine, feces, milk and peritoneal fat. FMC Study No. 237GOAMO2-1. Unpublished.
- Gohre, K. 1991b. Metabolism of ethion in the goat - part II: metabolite identification in liver, kidney, heart and loin muscle. FMC Study No. 237GOAMO2-1. Unpublished.
- Shuttleworth, J.M. 1969. Determination of ethion residues in eggs and poultry tissues. FMC Report No. M-2548. Unpublished.
- Shuttleworth, J.M. 1971b. Residue determination of ethion and its oxygen analogs in milk and cow tissue. FMC Report No. M-2808. Unpublished.

Autres études disponibles :

- Pharmacol Toxicol. 1991 Jul;69(1):34-7. Tissue distribution and urinary excretion of 14C-ethion in goats. Mosha RD(1). Author information: (1)Department of Pharmacology and Pathobiology, Royal Veterinary and Agricultural University, Frederiksberg C, Denmark.
- Bull Environ Contam Toxicol. 1990 Sep;45(3):375-81. Distribution and elimination of 14C-ethion in laying hens and eggs after oral exposure. Mosha RD(1), Gyrd-Hansen N, Nielsen P. Author information: (1)Department of Pharmacology and Toxicology, Royal Veterinary and Agricultural University, Denmark.
- Pharmacol Toxicol. 1990 Sep;67(3):246-51. Fate of ethion in goats after intravenous, oral and dermal administration. Mosha RD(1), Gyrd-Hansen N, Nielsen P. Author information: (1)Department of Pharmacology and Toxicology, Royal Veterinary and Agricultural University, Bülowsvej 13, Frederiksberg, Denmark.
- Vet Hum Toxicol. 1990 Feb;32(1):6-8. Toxicity of ethion in goats. Mosha RD(1), Gyrd-Hansen N. Author information: (1)Department of Pharmacology and Toxicology, Royal Veterinary and Agricultural University, Frederiksberg, Denmark.

CALENDRIER

15. Date à laquelle les données pourraient être soumises au JECFA

Les données soumises dans la CL 2015 18-RVDF sont disponibles. Les études utilisant de l'éthion radiomarqué ont été demandées aux États-Unis et seront soumises dès qu'elles seront disponibles.

CRD - CL 2016/41-RVDF**ANNEXE II****SCHÉMA POUR LA COLLECTE DES INFORMATIONS NÉCESSAIRES À FIXER LES PRIORITÉS DU CCRVDF****RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF****1. ARGENTINE**

2. Noms du médicament vétérinaire : FOSFOMYCINE / FOSFOMYCIN / PHOSPHOMYCIN

3. Noms commerciaux : FOSBAC, FOSBAC PLUS T

4. Appellations chimiques et numéro de CAS :

Chemical Name:

(1,2-époxypropyle)-, (1r,2s)-(-)-acide phosphonique ;(2r-cis)-(3-méthylloxiranyle) acide phosphonique ; (2r-cis)-acide phosphonique ; (3-méthylloxiranyle) acide phosphonique ; 883a ; antibiotique 833a ; fosfocine ; fosfonomycine

CAS # 23155-02-4

5. Noms et adresses des principaux fabricants :

BEDSON S.A.

Las Palmeras 2240. La Lonja. Pilar. Buenos Aires. Argentine.

BUT, CHAMP D'APPLICATION ET JUSTIFICATION

6. Identification de la question de la sécurité alimentaire (danger dû aux résidus)

Résidus de fosfomycine dans des tissus comestibles de poulets et porcins susceptibles d'entraîner des préoccupations pour la santé publique et/ou des problèmes au niveau du commerce international de ces produits.

7. Évaluation des critères justifiant l'inscription dans la liste des priorités

Aucune LMR n'a été établie pour la fosfomycine dans les tissus comestibles des volailles et porcins bien qu'elle soit utilisée chez les animaux destinés à la consommation depuis 30 ans.

Ce produit est utilisé dans plus de 50 pays chez les animaux destinés à la consommation. De ce fait, il est essentiel d'établir des LMR de référence et, sur cette base, des périodes de rétention permettant de garantir la santé publique.

ÉLÉMENTS DU PROFIL DE RISQUE

8. Justification de l'utilisation

La fosfomycine est le seul antibiotique de sa catégorie, aussi bien par sa structure que par son mode d'action. Il ne s'apparente à aucune autre famille d'antibiotiques et ne présente aucune résistance croisée à d'autres molécules.

Son spectre, son mode d'action, l'absence d'effets toxiques et sa faible résistance font de lui un antibiotique de choix, notamment pour les productions intensives telles que celles des volailles et des porcins.

9. Pratiques d'utilisation vétérinaire, y compris des renseignements sur les usages approuvés, si disponibles (il faudrait inclure les étiquettes des produits ou toute autre preuve d'autorisation officielle d'utilisation)

Les étiquettes du produit et les certificats d'enregistrement seront joints à ce document.

10. Produits pour lesquels des LMR du Codex sont demandées

MUSCLES, GRAISSE, ROGNONS ET FOIE DES POULETS ET DES PORCINS.

BESOIN D'ÉVALUATION DES RISQUES ET QUESTIONS ADRESSÉES AUX RESPONSABLES DE L'ÉVALUATION

11. Demande spécifique adressée aux responsables de l'évaluation des risques

IL EST DEMANDÉ D'ÉTABLIR UNE DJA ET UNE LMR POUR LES MUSCLES, LA GRAISSE, LE FOIE ET LES ROGNONS DES POULETS ET DES PORCINS.

Veterinary Drug Name	Species	Tissues	Additional Comments	Maximun Residues Limits Proposed
Fosfomycin	Poultry	Muscle	ADI Japan: 0,019 mg/kg b.w. per day.	500 (µg/kg)
		Skin and Fat		500 (µg/kg)
		Liver		500 (µg/kg)
		Kidney		500 (µg/kg)
	Swines	Muscle	Dose in Poultry and Pigs: 10 mg/kg b.w to 40 mg/kg b.w.	500 (µg/kg)
		Skin and Fat		500 (µg/kg)
		Liver		500 (µg/kg)
		Kidney		500 (µg/kg)

RENSEIGNEMENTS DISPONIBLES

12. Pays où le médicament vétérinaire est enregistré

Afghanistan, Afrique du Sud, Algérie, Arabie saoudite, Argentine, Arménie, Bangladesh, Bolivie, Chili, Colombie, Costa Rica, Égypte, El Salvador, Équateur, États-Unis, Guatemala, Honduras, Indonésie, Irak, Jordanie, Kenya, Liban, Ex-République yougoslave de Macédoine, Malaisie, Maroc, Mexique, Nicaragua, Oman, Pakistan, Palestine, Panama, Paraguay, Pérou, Philippines, République de Corée, République dominicaine, Roumanie, Russie, Sri Lanka, Syrie, Tadjikistan, Thaïlande, Uruguay, Venezuela, Vietnam, Yémen, Zimbabwe.

13. LMR nationales/régionales ou tout autre seuil de tolérance applicable

SENASA Argentine :

Veterinary Drug Name	Species	Tissues	Maximun Residues Limits Accepted
Fosfomycin	Poultry	Muscle	500 (µg/kg)
		Skin and Fat	500 (µg/kg)
		Liver	500 (µg/kg)
		Kidney	500 (µg/kg)
	Swines	Muscle	500 (µg/kg)
		Skin and Fat	500 (µg/kg)
		Liver	500 (µg/kg)
		Kidney	500 (µg/kg)

The Japan Food Chemical Research Foundation

Table of MRLs for Agricultural Chemicals

Agricultural Chemical: FOSFOMYCIN

Note:

Food	MRLs(ppm)
Cattle, muscle	0.5
Cattle, fat	0.5
Cattle, liver	0.5
Cattle, kidney	0.5
Cattle, edible offal	0.5
Milk	0.05
Perciformes (such as bonito, horse mackerel, mackerel, sea bass, sea bream and tuna)	0.05

ADI Japan: 0,019 mg/kg b.w. per day.

14. Listes des données disponibles (pharmacologie, toxicologie, métabolisme, épuisement des résidus, méthodes d'analyses) (*il faudrait inclure une liste des données disponibles avec les titres complets des études*)

Liste des données soumises dans la CL 2015 18-RVDF

Volailles :

- 18) Bedson Technical Department (2010); Setting Maximum Residue Limits for the Antibiotic Fosfomycin, in food producing animals, Bedson S.A.
- 19) Oie World Organization for Animal Health (2007); OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance; OIE International Committee.
- 20) Conseil de sécurité alimentaire du Japon (2010); Evaluation of a Veterinary Pharmaceutical Product, Fosfomycin.
- 21) Food Safety Commission of Japan (2010); Risk Assessment Report Fosfomycin (veterinary medicines); Food Safety Commission of Japan (FSCJ).
- 22) FCV-UNCPBA, Serum Disposition of the Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Intravenous and Oral Study. Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires School of Veterinary Sciences.
- 23) FCV-UNCPBA, Serum Disposition of the Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Intravenous and Intramuscular Study; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 24) FCV-UNCPBA, Tissue concentrations and withdrawal time of Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Muscle study – Oral Administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 25) FCV-UNCPBA, Tissue Concentration and Withdrawal Time of Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Muscle Study- Intramuscular Administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 26) FCV-UNCPBA, Tissue concentrations and withdrawal time of the Fosfomycin Antibiotic in broilers: Liver Study – Oral Administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 27) FCV-UNCPBA, Tissue Concentrations and Withdrawal Time of the Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Liver Study- Intramuscular Administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 28) FCV-UNCPBA, Tissue concentrations and withdrawal time of Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Kidney Study- Oral administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 29) FCV-UNCPBA, Tissue Concentrations and Withdrawal Time of the Fosfomycin Antibiotic in Broilers: Kidney Study- IM Administration: Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 30) Perez D.S., Tapia M.O. y Soraci A.L. (2014); Fosfomycin: Uses and potentialities in veterinary medicine; Open veterinary Journal, Vol. 4(1): 26-43.
- 31) Aramayona J.J, Bregante M.A., Solans C., Rueda S., Fraile L.J., Garcia M.A. (1997); Pharmacokinetics of fosfomycin in chickens after a single intravenous dose and tissue levels following chronic oral administration; Department of Pharmacology and Physiology, Department of Analytical Chemistry, Veterinary Faculty, University of Zaragoza, Spain.
- 32) Proanálisis S.A (2006); Final Report Evaluation of Oral Toxicity of Single LD 50 of Calcium Fosfomycin in Chickens (Gallus gallus); Proanálisis S.A. Department of Toxicological and Ecotoxicological Studies.
- 33) Dra. Susana M. Sicardi (1995); Evaluation of mutagenic and/or carcinogenic studies carried out with Fosfomycin; University of Buenos Aires. Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
- 34) D.S. Perez, A.L. Soraci, S.N. Dieguez and M.O. Tapia; Laboratorio de Toxicología, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Tandil, Buenos Aires, Argentina (2011); Determination and withdrawal Time of Fosfomycin in Chicken Muscle, Liver and Kidney; International Journal of Poultry Science 10 (8): 644-655.

Porcins :

- 13) Bedson Technical Department (2010) ; Établissement de limites maximales de résidus de l'antibiotique Fosfomycine chez les animaux destinés à la consommation humaine; Bedson S.A.

- 14) Oie World Organization for Animal Health (2007); OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance; OIE International Committee.
- 15) Conseil de sécurité alimentaire du Japon (2010) ; Évaluation du produit pharmaceutique vétérinaire fosfomycine.
- 16) Food Safety Commission of Japan (2010); Risk Assessment Report Fosfomycin (veterinary medicines); Food Safety Commission of Japan (FSCJ).
- 17) FCV-UNCPBA, Pharmacocinétique sérique de l'antibiotique fosfomycine chez les porcins : Étude en administration intraveineuse et orale ; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Faculté de Sciences vétérinaires.
- 18) FCV-UNCPBA, Pharmacocinétique sérique de l'antibiotique fosfomycine chez les porcins : Étude en administration intraveineuse et intramusculaire ; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Faculté de Sciences vétérinaires.
- 19) Bedson S.A. ; Détermination des résidus de fosfomycine dans les muscles, le foie, les rognons et la peau-graisse des porcins – Administration par voie orale ; Bedson S.A.
- 20) Perez D.S., Tapia M.O. y Soraci A.L. (2014); Fosfomycin: Uses and potentialities in veterinary medicine; Open veterinary Journal, Vol. 4(1): 26-43.
- 21) Soraci Alejandro L. ; Contributions aux savoirs en matière d'antibiothérapie rationnelle dans la production porcine ; Service Toxicologie, FCV-UNCPBA.
- 22) Aramayona J.J, Bregante M.A., Solans C., Rueda S., Fraile L.J., Garcia M.A. (1997); Pharmacokinetics of fosfomycin in chickens after a single intravenous dose and tissue levels following chronic oral administration; Department of Pharmacology and Physiology, Department of Analytical Chemistry, Veterinary Faculty, University of Zaragoza, Spain.
- 23) Proanálisis S.A. (2006) ; Rapport final d'évaluation de la toxicité orale létale moyenne d'une dose unique de fosfomycine calcique chez le poulet (*Gallus gallus*) ; Proanálisis S.A. Recherches chimiques bromatologiques et environnementales.
- 24) D^r Susana M. Sicardi (1995) ; Évaluation d'études de mutagénicité et/ou de carcinogénicité menées sur la fosfomycine ; Universidad de Buenos Aires. Faculté de Pharmacie et de Biochimie.

Liste des nouvelles données disponibles :

- Mutability test of Fosfomycin-Na salt. Reverse mutation and yeast mutagenicity tests. Meiji Seika Kaisha Ltd. Central research office. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Fumiya Hirano.
- A study on the mutability of Fosfomycin sodium. Central research office. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Fumiya Hirano.
- The Effects of Fosfomycin on Antigenicity. Uichi Shibata, Masanori Izawa, Yoshiaki Shibazaki, Syūko Nagai, Ueto Takeda. Laboratory for Pharmacology, Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd. Keiichi Yaginuma, Nayu Mitomi, and Koshiro Umemura. Laboratory for Pharmaceutics, Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd. THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS. Vol. 34, No. 1, pp. 16-20 January 1981.
- Effect of Fosfomycin-Na on Reproductive Performance of Rats. III. Peri- and Post-Natal Examination. Takemi Koeda and Masahide Moriguchi. Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd. THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, vol 32, No. 2, pp 171-179 February 1979.
- Appendix 1 Table of laparotomy findings (peri- and post-natal drug administration test).
- Appendix 1 Table of laparotomy findings (pre-pregnancy and early-stage pregnancy drug administration test).
- Influences of Sodium Salt of Fosfomycin on Reproduction. II. Administration Test by Use of Rats in Pre- and Early Gestation. Takemi Koeda, Masahide Moriguchi. Central Research Institute, Meiji Seika Co., Ltd.
- Toxicological studies on fosfomycin-Na salt. I. Acute toxicity in mice and rats. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Hitoshi Sasaki, Masayuki Yokota, Hiroshi Watanabe, Haruo Kawaoto, Takashi Ito, Nobuyoshi Ishiwatari. Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd.
- Toxicological studies on Fosfomycin-Na salt. II. Subacute toxicity in rats and rabbits. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Hitoshi Sasaki, Masayuki Yokota, Tetsutaro Niizato, Hiroshi Watanabe, Haruo Kawaoto, Takashi Ito, Kazunobu Kumagai, Nobuyoshi Ishiwatari, Heijiro Suzuki. Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

- Toxicological studies on fosfomycin-Na salt. III. Chronic toxicity in rats and dogs. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Hitoshi Sasaki, Masayuki Yokota. Tetsutaro Niizato, Hiroshi Watanabe, Haruo Kawaoto, Takashi Ito, Kazunobu Kumagai, Nobuyoshi Ishiwatari, Heijiro Suzuki. Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd. Tsutomu Watanuki, Akira Senoo. The First Department of Pathology, Akita University School of Medicine.

CALENDRIER

15. Date à laquelle les données pourraient être soumises au JECFA

Travaux d'ores et déjà disponibles.

CRD - CL 2016/41-RVDF

ANNEXE III

SCHÉMA POUR LA COLLECTE DES INFORMATIONS NÉCESSAIRES À FIXER LES PRIORITÉS DU CCRVDF

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF

1. ARGENTINE

2. Noms du médicament vétérinaire : Ivermectine, Ivermectin.

3. Noms commerciaux : ARIOMECTIN 3,15%, BAYMEC PROLONG, BAGOMECTINA AD3 E FORTE, BAGOMECTINA 3,15 LA AD3E, MELTRA ENDECTOCIDA 3.15 %, IVERCAL PLUS, IVERTON LA, ENDECTOSAN LA, IVOMEK, IVERMECTINA 1% MIVET, FANTEL FORTE 1% y 3,5%, VERMECTIN L.A. PREMIUM, VERMECTIN PREMIX PORCINOS, IVER 2, IVER 3,15 %, IVERMEX JGA, PRAZIMECTIN, IVERVET, IVERVET POUR ON, IVERSOL, etc.

4. Appellations chimiques et numéro de CAS :

22,23-Dihydroavermectine B1 ; mélange d'avermectine A1a (Composant H2B1a) et avermectine A1a (Composant H2B1b)

Composant H2B1a : avermectine A1a, 5-O-diméthyl-22,23-dihydro-(2aE,4E,8E)-(5'S,6S,6'R,7S,11R,13R,15S,17aR,20R, 20aR, 20bS)-6' -(S)-sec-butyl-3',4',5',6,6',7,10 ,11,14,15,17a,20,20a,20b-tétradécahydro-20,20b-dihydroxy [11,15-méthane-2H,13H,17H-furo[4,3,2-pq][2,6]benzodioxacyclooctadecyn-13,2'-[2H]pyran]-7-yl 2,6-didéoxy-4-O-(2,6-didéoxy-3-O-méthyl-l-arabino-hexopyranosyl)-3-O-méthyl-l-arabino-hexopyranoside

Composant H2B1b : avermectine A1a, 5-O-diméthyl-25-de(1-méthylpropyle)-22,23-dihydro-25-(1-méthyléthyl)-(2aE,4E,8E)- (5'S,6S ,6'R, 7S,11R,13R,15S,17aR,20R,20aR,20bS)-3',4',5',6,6',7,10,11,-oxospiro[11,15-méthane-2H, 3H, 17H-furo[4,3,2- pq][2,6]benzodioxacyclooctadecyn-13,2' [2H]pyran]-7-il 2,6-didéoxy-4-O-(2,6-didéoxy-3-O-méthyl-l-arabino-hexopyranosyl)-3-O-méthyl-l-arabino-hexopyranoside

Numéro de CAS : 70288-86-7

5. Noms et adresses des principaux fabricants :

AFFORD S.A., AGROINSUMOS SA, ARIO Q CHEMICAL LAB, BAYER S.A., BIOGENESIS BAGO S.A., BROUWER S.A., CALASTREME S.A., FARMAGRUP S.A, FARMAGRUP S.A, FORTI SA, GANAFORT SACIAG, INSTITUTO ROSENBUSCH S.A., INTERVET ARGENTINA S.A., Merial ARGENTINA S.A., MICROSULES ARGENTINA S.A., MIVET S.A., OVEJERO DE ARG. S.A., OVER S.R.L., PHARMAVET S.A., PRODUCTOS VETERINARIOS S.A., TECNOFARM S.R.L., VABRIELA S.R.L., VETANCO S.A., VON FRANKEN SAIC

BUT, CHAMP D'APPLICATION ET JUSTIFICATION

6. Identification de la question de la sécurité alimentaire (danger dû aux résidus)

Résidus d'ivermectine dans des tissus comestibles d'ovines / caprins et porcins susceptibles d'entraîner des préoccupations pour la santé publique et/ou des problèmes au niveau du commerce international de ces produits.

7. Évaluation des critères justifiant l'inscription dans la liste des priorités

AUCUNE valeur de LMR chez les animaux destinés à la consommation n'a été établie pour les espèces ovines / caprines et porcines.

ÉLÉMENTS DU PROFIL DE RISQUE

8. Justification de l'utilisation

L'ivermectine est un médicament ecto-parasiticide et endo-parasiticide systémique et de contact à large spectre d'action parasiticide. Il affiche une activité contre beaucoup de nématodes dans plusieurs stades du cycle du parasite. Il est efficace contre LA MYIASE, LA VERMINE, LES POUX, LES ACARIENS, LES TIQUES, LES MOUCHES, LES HELMINTHES, LES NÉMATODES.

9. Pratiques d'utilisation vétérinaire, y compris des renseignements sur les usages approuvés, si disponibles (il faudrait inclure les étiquettes des produits ou toute autre preuve d'autorisation officielle d'utilisation)

Les étiquettes de différents produits autorisés en Argentine sont annexées.

10. Produits pour lesquels des LMR du Codex sont demandées

LMR pour les muscles, le foie, les rognons et la graisse d'ovins / caprins et porcins.

BESOIN D'ÉVALUATION DES RISQUES ET QUESTIONS ADRESSÉES AUX RESPONSABLES DE L'ÉVALUATION**11. Demande spécifique adressée aux responsables de l'évaluation des risques**

Établir une LMR pour les tissus des animaux destinés à la consommation (ovins / caprins et porcins) selon le point 10.

RENSEIGNEMENTS DISPONIBLES**12. Pays où le médicament vétérinaire est enregistré**

Argentine, Bolivie, Brésil, Costa Rica, États-Unis, Europe, Guatemala, Mexique, Nicaragua, Panama, Paraguay, Pérou, Venezuela, Uruguay.

13. LMR nationales/régionales ou tout autre seuil de tolérance applicable

Résolution Senasa 559/2011 (Argentine)

Veterinary Drug Name	Espèce	Tissus	LMR (µg/kg)
Ivermectine	Ovins	Graisse	20
		Foie	15
	Porcins	Graisse	20
		Foie	15

14. Listes des données disponibles (pharmacologie, toxicologie, métabolisme, épuisement des résidus, méthodes d'analyses) (il faudrait inclure une liste des données disponibles avec les titres complets des études)

- Résidus de Vermectin LA (ivermectine à 3,15 %) chez le brebis. Laboratoire de Pharmacologie et de toxicologie - Faculté de Sciences Vétérinaires. Universidad Nacional del Litoral - Argentine. D^r Juan Carlos Boggio. Octobre 2002. Tissus testés : foie, muscles, rognons et graisse.
- Établissement des résidus et calcul du délai de rétention chez les ovins traités à Overmectina Triplex (ivermectine 0,5% - clorsulone 5%, lévamisole 20%). Jorge O. Errecalde. Octobre 2017. Étude menée par INCAM S.A. - Argentine.
- Établissement des résidus et calcul du délai de rétention chez les ovins traités à Overmectina Duplex (ivermectine 0,5% - lévamisole 20%). Jorge O. Errecalde, octobre 2017. Étude menée par INCAM S.A. - Argentine.

CALENDRIER**15. Date à laquelle les données pourraient être soumises au JECFA**

À partir du 15 juin 2018.

Spanish**CRD - CL 2016/41-RVDF****PETICIÓN DE OBSERVACIONES E INFORMACIÓN SOBRE LA LISTA DE PRIORIDADES DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS QUE REQUIEREN SER EVALUADOS O REEVALUADOS POR EL JECFA****Petición de Argentina**

Argentina agradece la posibilidad de proponer en esta instancia la incorporación de principios activos utilizados en medicamentos veterinarios que puedan incluirse en la lista de prioridades que se recomienda con posterioridad al JECFA para su evaluación o reevaluación y se compromete a suministrar la información conforme a la plantilla que figura en el Anexo del documento de la referencia.

Al respecto Argentina desea señalar que *urge el establecimiento de LMRs por parte del Codex Alimentarius para principios activos ya conocidos* y que siguen siendo una herramienta sanitaria indispensable en las prácticas ganaderas en nuestra región. Algunos de estos *compuestos* han sido registrados la mayoría de las veces tomando como referencia límites o tolerancias que hoy día han sido discontinuadas por las agencias en las que se establecieron. La solicitud de actualización por parte de los organismos competentes y posteriormente la falta de aporte de nuevos datos por parte de los patrocinadores originales ha sido la causa de su suspensión. *No existe evidencia científica que identifique preocupaciones para la salud humana que amerite la suspensión de uso de este tipo de productos. Por otro lado la falta de límites de referencia sí ha suscitado problemas en el comercio internacional.*

Por lo expuesto anteriormente, Argentina agradecería se recomienden los compuestos *etión, fosfomicina (fosfomicin o phosphomycin) e Ivermectina* para ser evaluados por parte del JECFA acorde a los formularios que se adjuntan.

JUSTIFICACIÓN: No existen LMRs de referencia internacional para los compuestos mencionados, excepto para Fosfomicina para la cual existen LMRs de Japón para tejidos de bovinos e Ivermectina para la cual se establecieron LMR en Bovinos pero no en otras especies. Es imperioso contar con LMRs recomendados por Codex Alimentarius que permitan establecer períodos de retiro confiables de modo de garantizar la inocuidad de los alimentos derivados de los animales tratados con ellos y evitar problemas en el comercio internacional.

Se adjuntan como Anexos los formularios del perfil de cada principio activo:

ANEXO I: ETIÓN (ETHION)

ANEXO II: FOSFOMICINA (FOSFOMYCIN/ PHOSPHOMYCIN)

ANEXO III: IVERMECTINA (IVERMECTIN)

CRD - CL 2016/41-RVDF**ANEXO I****FORMATO PARA LA RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN NECESARIA PARA FIJAR LAS PRIORIDADES DEL CCRVDF****INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA****1. ARGENTINA**

2. Nombres del medicamento veterinario: etión, ethion

3. Nombres comerciales: Garrathion, Mosktion F; Mosktion PF; Mosktion AI

4. Nombres químicos y número de registro CAS

Phosphorodithioic acid S,S'-methylene O,O',O'-tetraethyl ester

CAS: 563-12-2

5. Nombres y direcciones de los productores básico

OVER SRL

Meghmani Organics Limited INDIA

PROPÓSITO, ÁMBITO DE APLICACIÓN Y JUSTIFICACIÓN

6. Identificación del problema de inocuidad alimentaria (peligro de residuo)

Residuos de etión en tejidos comestibles de bovinos que pudieran generar preocupaciones para la salud pública y/o problemas en el comercio internacional de dichos productos.

7. Evaluación respecto a los criterios para la inclusión en la lista de prioridades

Esta molécula se ha utilizado en productos veterinarios por décadas.

Actualmente se utilizan productos conteniendo etión en gran parte de los países de la región mayormente como garrapaticida. Se han registrado en su momento teniendo como referencia la tolerancia establecida oportunamente por la EPA, actualmente discontinuada por falta de presentación de información adicional por parte del sponsor en ocasión de revisión por parte de dicha agencia, sin mediar evidencia científica respecto de preocupaciones para la salud.

Existe una nueva IDA establecida por JECFA en el informe de su 85° reunión.

<http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/>

ELEMENTOS DEL PERFIL DE RIESGO**8. Justificación para el uso**

En Argentina, el problema emergente de resistencia de *B. microplus* ante moléculas convencionales, y la mínima posibilidad de surgimiento de nuevos desarrollos, impone la necesidad de presentar alternativas de principios activos de eficacia comprobada. En este contexto: el Etión tiene alta eficacia contra la garrapata y siendo que la misma no ha tenido en años contacto con el químico propuesto, es una alternativa valiosa como herramienta de control de la garrapata común del bovino (*Boophilus microplus*).

9. Patrón de uso veterinario, incluyendo la información sobre los usos aprobados, si estuviera disponible (debería incluir etiquetas de producto u otras pruebas que acrediten que posee una autorización oficial de uso)

Se adjuntan etiquetas de los productos aprobados y también el certificado de uso y comercialización.

10. Productos para los que se requieren LMRs del Codex

Músculo, hígado, riñón y grasa de bovinos.

NECESIDADES DE EVALUACIÓN DE RIESGOS Y PREGUNTAS PARA LOS EVALUADORES**11. Petición específica para los encargados de la evaluación de riesgos**

Recomendación de LMR para músculo, hígado, riñón y grasa de bovinos tomando como referencia la nueva IDA establecida por JECFA en el informe de su 85° reunión, los estudios de depleción disponibles (remitidos en la CL 2015 18-RVDF) y los estudios con etión radiomarcado realizados en EEUU pero que a la fecha no han sido publicados.

INFORMACIÓN DISPONIBLE

Al preparar el perfil de riesgos preliminar, el(los) Miembro(s) deberían tomar en cuenta los requisitos de datos actualizados y publicados por el JECFA, de tal manera que permitan la evaluación del medicamento veterinario para establecer una IDA y LMRs.

12. Países donde el medicamento veterinario está registrado

Argentina: Mosktion F 00-162; Mosktion PF Mosktion AI 03-172; Garrathion Max 15-104

Colombia: Mosktion F Reg.I.C.A. N° 6826 MV.

Ecuador: Mosktion PF 3B2-10556-AGROCALIDAD

Nicaragua: Mosktion AI 9771

Paraguay: Mosktion PF 7036; Mosktion AI 8706

13. LMRs nacionales o regionales o cualquier otra tolerancia aplicable

LMR (Argentina)

Músculo: 0,020 mg/kg

Riñón: 0,020 mg/kg

Hígado: 0,020 mg/kg

Grasa: 0,200 mg/kg

14. Listas de datos disponibles (farmacología, toxicología, metabolismo, agotamiento de los residuos, metodologías analíticas) (*debería incluir una lista de los datos disponibles con los títulos completos de los estudios*)

Lista de datos remitidos en la CL 2015 18-RVDF:

- NATIONAL RESIDUE SURVEY INFORMATION BULLETIN. Australian Government, Department of Agriculture, Fisheries and Forestry– November 2010. International beef maximum residue limits (MRLs)
 - Residuos de etión y cipermetrina en bovinos tratados con Garrathion max.
 - Ensayo de mitigación de riesgos de etión y cipermetrina en baños para la remoción del producto una vez utilizado.
 - Validación de las técnicas analíticas para la determinación de etión y cipermetrina en tejidos comestibles.
- http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation94/ethion.pdf

Lista de estudios realizados con etión radiomarcado pero a la fecha no publicados:

- Bodden, R.M. and Zietlow, D.C. 1985. Poultry metabolism study on ethion. FMC Report No. PC 0026, by Hazelton Laboratories America, Inc., Madison, WI. Unpublished.
- Bosch, A. 1985. Metabolism study of 14C-labeled ethion in lactating goats. - Amendment No. 1, FMC Report No. PC-0033, by Hazelton Laboratories America, Inc., Madison, WI. Unpublished.
- Ellison, T. 1981a. Audit validation of the milk and tissue residue study on ethion in dairy cows. Report No. J8516. Unpublished.
- Ellison, T. 1981b. Audit validation of the study for the determination of ethion residues in chicken tissues and eggs. IBT Report No. J5425. Unpublished.
- Gohre, K. 1988. Metabolism of 14C-ethoxy labeled ethion in lactating goats. FMC Study No. 237GOAMO2. Unpublished.
- Gohre, K. 1991a. Metabolism of ethion in the goat - part I: Metabolite identification in urine, feces, milk and peritoneal fat. FMC Study No. 237GOAMO2-1. Unpublished.
- Gohre, K. 1991b. Metabolism of ethion in the goat - part II: metabolite identification in liver, kidney, heart and loin muscle. FMC Study No. 237GOAMO2-1. Unpublished.
- Shuttleworth, J.M. 1969. Determination of ethion residues in eggs and poultry tissues. FMC Report No. M-2548. Unpublished.
- Shuttleworth, J.M. 1971b. Residue determination of ethion and its oxygen analogs in milk and cow tissue. FMC Report No. M-2808. Unpublished.

Otros estudios disponibles:

- Pharmacol Toxicol. 1991 Jul;69(1):34-7. Tissue distribution and urinary excretion of 14C-ethion in goats. Mosha RD(1). Author information: (1)Department of Pharmacology and Pathobiology, Royal Veterinary and Agricultural University, Frederiksberg C, Denmark.
- Bull Environ Contam Toxicol. 1990 Sep;45(3):375-81. Distribution and elimination of 14C-ethion in laying hens and eggs after oral exposure. Mosha RD(1), Gyrd-Hansen N, Nielsen P. Author information: (1)Department of Pharmacology and Toxicology, Royal Veterinary and Agricultural University, Denmark.
- Pharmacol Toxicol. 1990 Sep;67(3):246-51. Fate of ethion in goats after intravenous, oral and dermal administration. Mosha RD(1), Gyrd-Hansen N, Nielsen P. Author information: (1)Department of Pharmacology and Toxicology, Royal Veterinary and Agricultural University, Bülowsvej 13, Frederiksberg, Denmark.
- Vet Hum Toxicol. 1990 Feb;32(1):6-8. Toxicity of ethion in goats. Mosha RD(1), Gyrd-Hansen N. Author information: (1)Department of Pharmacology and Toxicology, Royal Veterinary and Agricultural University, Frederiksberg, Denmark.

ESQUEMA CRONOLÓGICO

15. Fecha en que los datos podrían remitirse al JECFA

Los datos remitidos en la CL 2015 18-RVDF están disponibles. Los estudios con etión radiomarcado fueron solicitados a EEUU, se presentarán ni bien se disponga de los mismos.

CRD - CL 2016/41-RVDF**ANEXO II****FORMATO PARA LA RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN NECESARIA PARA FIJAR LAS PRIORIDADES DEL CCRVDF****INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA**

1. ARGENTINA

2. Nombres del medicamento veterinario: FOSFOMICINA / FOSFOMYCIN / PHOSPHOMYCIN

3. Nombres comerciales: FOSBAC, FOSBAC PLUS T

4. Nombres químicos y número de registro CAS

Chemical Name:

(1,2-epoxypropyl)-,(1r,2s)-(-)-phosphonicaci;(2r-cis)-(3-methyloxiranyl)phosphonicacid;(2r-cis)-phosphonicaci;(3-Methyloxiranyl)phosphonicacid;883a;antibiotic883a;fosfocina;fosfonomycin

CAS # 23155-02-4

5. Nombres y direcciones de los productores básico

BEDSON S.A.**Las Palmeras 2240. La Lonja. Pilar. Buenos Aires. Argentina.****PROPÓSITO, ÁMBITO DE APLICACIÓN Y JUSTIFICACIÓN**

6. Identificación del problema de inocuidad alimentaria (peligro de residuo)

Residuos de fosfomicina en tejidos comestibles de pollos y porcinos que pudieran generar preocupaciones para la salud pública y/o problemas en el comercio internacional de dichos productos.

7. Evaluación respecto a los criterios para la inclusión en la lista de prioridades

No hay LMR establecidos para tejidos comestibles de aves y porcinos para fosfomicina a pesar de ser utilizada en animales de consumo desde hace 30 años

El producto es utilizado en más de 50 países para animales de consumo y resulta primordial establecer LMRs de referencia y a partir de ello tiempos de retiro que permitan garantizar la Salud Pública.

ELEMENTOS DEL PERFIL DE RIESGO

8. Justificación para el uso

La Fosfomicina es el único antibiótico dentro de su tipo, tanto en estructura como en mecanismo de acción, no está emparentado con otras familias antibióticas y no se presenta resistencia cruzada con otras moléculas.

El espectro, el mecanismo de acción, la ausencia de efectos tóxicos y la baja resistencia lo hace un antibiótico de elección, sobre todo en producciones intensivas como son las de Aves y Cerdos.

9. Patrón de uso veterinario, incluyendo la información sobre los usos aprobados, si estuviera disponible (*debería incluir etiquetas de producto u otras pruebas que acrediten que posee una autorización oficial de uso*)

Se adjuntaran Rótulos de producto y Certificados de Registro.

10. Productos para los que se requieren LMRs del Codex

MÚSCULO, GRASA, RIÑÓN E HÍGADO DE POLLOS Y PORCINOS.

NECESIDADES DE EVALUACIÓN DE RIESGOS Y PREGUNTAS PARA LOS EVALUADORES

11. Petición específica para los encargados de la evaluación de riesgos

SE REQUIERE ESTABLECER IDA Y LMR PARA MÚSCULO, GRASA, HÍGADO Y RIÑÓN DE POLLOS Y CERDOS.

Veterinary Drug Name	Species	Tissues	Additional Comments	Maximun Residues Limits Proposed
Fosfomicin	Poultry	Muscle		500 (µg/kg)
		Skin and Fat		500 (µg/kg)

	Swines	Liver	ADI Japan: 0,019 mg/kg b.w. per day.	500 (µg/kg)
		Kidney		500 (µg/kg)
		Muscle		500 (µg/kg)
		Skin and Fat	Dose in Poultry and Pigs: 10 mg/kg b.w to 40 mg/kg b.w.	500 (µg/kg)
		Liver		500 (µg/kg)
		Kidney		500 (µg/kg)

INFORMACIÓN DISPONIBLE

12. Países donde el medicamento veterinario está registrado

Afganistán, Arabia, Argelia, Argentina, Armenia, Bangladesh, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, R. Dominicana, EAU, Ecuador, Egipto, El Salvador, Filipinas, Guatemala, Honduras, Indonesia, Irak, Jordania, Kenia, Corea del Sur, Líbano, Macedonia, Macedonia, Malasia, Marruecos, Méjico, Nicaragua, Omán, Pakistán, Palestina, Panamá, Paraguay, Perú, Rumania, Rusia, Siria, Sri Lanka, Sudáfrica, Tailandia, Tayikistán, Uruguay, Venezuela, Vietnam, Yemen, Zimbawe.

13. LMRs nacionales o regionales o cualquier otra tolerancia aplicable

SENASA Argentina:

Veterinary Drug Name	Species	Tissues	Maximun Residues Limits Accepted
Fosfomicin	Poultry	Muscle	500 (µg/kg)
		Skin and Fat	500 (µg/kg)
		Liver	500 (µg/kg)
		Kidney	500 (µg/kg)
	Swines	Muscle	500 (µg/kg)
		Skin and Fat	500 (µg/kg)
		Liver	500 (µg/kg)
		Kidney	500 (µg/kg)

The Japan Food Chemical Research Foundation

Table of MRLs for Agricultural Chemicals

Agricultural Chemical: FOSFOMICIN

Note:

Food	MRLs(ppm)
Cattle, muscle	0.5
Cattle, fat	0.5
Cattle, liver	0.5
Cattle, kidney	0.5
Cattle, edible offal	0.5
Milk	0.05
Perciformes (such as bonito, horse mackerel, mackerel, sea bass, sea bream and tuna)	0.05

ADI Japan: 0,019 mg/kg b.w. per day.

14. Listas de datos disponibles (farmacología, toxicología, metabolismo, agotamiento de los residuos, metodologías analíticas) (*debería incluir una lista de los datos disponibles con los títulos completos de los estudios*)

Lista de datos remitidos en la CL 2015 18-RVDF

Aves:

- 35) Bedson Technical Department (2010); Setting Maximum Residue Limits for the Antibiotic Fosfomicin, in food producing animals, Bedson S.A.
- 36) Oie World Organization for Animal Health (2007); OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance; OIE International Committee.
- 37) Consejo Seguridad Alimentaria de Japón (2010); Evaluation of a Veterinary Pharmaceutical Product, Fosfomicin.
- 38) Food Safety Commission of Japan (2010); Risk Assessment Report Fosfomicin (veterinary medicines); Food Safety Commission of Japan (FSCJ).
- 39) FCV-UNCPBA, Serum Disposition of the Fosfomicin Antibiotic in Broilers: Intravenous and Oral Study. Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires School of Veterinary Sciences.
- 40) FCV-UNCPBA, Serum Disposition of the Fosfomicin Antibiotic in Broilers: Intravenous and Intramuscular Study; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 41) FCV-UNCPBA, Tissue concentrations and withdrawal time of Fosfomicin Antibiotic in Broilers: Muscle study – Oral Administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 42) FCV-UNCPBA, Tissue Concentration and Withdrawal Time of Fosfomicin Antibiotic in Broilers: Muscle Study- Intramuscular Administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 43) FCV-UNCPBA, Tissue concentrations and withdrawal time of the Fosfomicin Antibiotic in broilers: Liver Study – Oral Administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 44) FCV-UNCPBA, Tissue Concentrations and Withdrawal Time of the Fosfomicin Antibiotic in Broilers: Liver Study- Intramuscular Administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 45) FCV-UNCPBA, Tissue concentrations and withdrawal time of Fosfomicin Antibiotic in Broilers: Kidney Study- Oral administration; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 46) FCV-UNCPBA, Tissue Concentrations and Withdrawal Time of the Fosfomicin Antibiotic in Broilers: Kidney Study- IM Administration: Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, School of Veterinary Sciences.
- 47) Perez D.S., Tapia M.O. y Soraci A.L. (2014); Fosfomicin: Uses and potentialities in veterinary medicine; Open veterinary Journal, Vol. 4(1): 26-43.
- 48) Aramayona J.J, Bregante M.A., Solans C., Rueda S., Fraile L.J., Garcia M.A. (1997); Pharmacokinetics of fosfomicin in chickens after a single intravenous dose and tissue levels following chronic oral administration; Department of Pharmacology and Physiology, Department of Analytical Chemistry, Veterinary Faculty, University of Zaragoza, Spain.
- 49) Proanálisis S.A (2006); Final Report Evaluation of Oral Toxicity of Single LD 50 of Calcium Fosfomicin in Chickens (*Gallus gallus*); Proanálisis S.A. Department of Toxicological and Ecotoxicological Studies.
- 50) Dra. Susana M. Sicardi (1995); Evaluation of mutagenic and/or carcinogenic studies carried out with Fosfomicin; University of Buenos Aires. Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
- 51) D.S.Perez, A.L.Soraci, S.N.Dieguez and M.O.Tapia; Laboratorio de Toxicología, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Tandil, Buenos Aires, Argentina (2011); Determination and withdrawal Time of Fosfomicin in Chicken Muscle, Liver and Kidney; International Journal of Poultry Science 10 (8): 644-655.

CERDOS:

- 25) Bedson Technical Department (2010); Establecimiento de límites máximos de residuos del antibiótico Fosfomicina en animales para consumo humano; Bedson S.A.
- 26) Oie World Organization for Animal Health (2007); OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance; OIE International Committee.
- 27) Consejo Seguridad Alimentaria de Japón (2010); Evaluación de Productos Farmacéutico Veterinario Fosfomicina.

- 28) Food Safety Commission of Japan (2010); Risk Assessment Report Fosfomycin (veterinary medicines); Food Safety Commission of Japan (FSCJ).
- 29) FCV-UNCPBA, Disposición sérica del antibiótico fosfomicina en cerdos: Estudio intravenoso y oral; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires Facultad de Ciencias Veterinarias.
- 30) FCV-UNCPBA, Disposición sérica del antibiótico fosfomicina en cerdos: Estudio intravenoso e intramuscular; Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires Facultad de Ciencias Veterinarias.
- 31) Bedson S.A.; Determinación de residuos de fosfomicina en músculo, hígado, riñón y piel-grasa de cerdos- Administración por vía oral; Bedson S.A.
- 32) Perez D.S., Tapia M.O. y Soraci A.L. (2014); Fosfomycin: Uses and potentialities in veterinary medicine; Open veterinary Journal, Vol. 4(1): 26-43.
- 33) Soraci Alejandro L.; Aportes al conocimiento de la terapia antibiótica racional en producción porcina; Área Toxicología, FCV-UNCPBA.
- 34) Aramayona J.J, Bregante M.A., Solans C., Rueda S., Fraile L.J., Garcia M.A. (1997); Pharmacokinetics of fosfomycin in chickens after a single intravenous dose and tissue levels following chronic oral administration; Department of Pharmacology and Physiology, Department of Analytical Chemistry, Veterinary Faculty, University of Zaragoza, Spain.
- 35) Proanálisis S.A (2006); Informe Final Evaluación de la Toxicidad Oral Letal Media de Dosis Única de Fosfomicina Cálctica en pollos (*Gallus gallus*); Proanálisis S.A. Investigaciones Químicas Bromatológicas y Ambientales.
- 36) Dra. Susana M. Sicardi (1995); Evaluación de los estudios mutagénicos y/o carcinogénicos realizados sobre la Fosfomicina; Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Lista de nuevos datos disponibles:

- Mutability test of Fosfomycin-Na salt. Reverse mutation and yeast mutagenicity tests. Meiji Seika Kaisha Ltd. Central research office. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Fumiya Hirano.
- A study on the mutability of Fosfomycin sodium. Central research office. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Fumiya Hirano.
- The Effects of Fosfomycin on Antigenicity. Uichi Shibata, Masanori Izawa, Yoshiaki Shibasaki. Syūko Nagai, Ueto Takeda. Laboratory for Pharmacology, Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd. Keiichi Yaginuma, Nayu Mitomi, and Koshiro Umemura. Laboratory for Pharmaceutics, Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd. THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS. Vol. 34, No. 1, pp. 16-20 January 1981.
- Effect of Fosfomycin-Na on Reproductive Performance of Rats. III. Peri- and Post-Natal Examination. Takemi Koeda and Masahide Moriguchi. Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd. THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, vol 32, No. 2, pp 171-179 February 1979.
- Appendix 1 Table of laparotomy findings (peri- and post-natal drug administration test).
- Appendix 1 Table of laparotomy findings (pre-pregnancy and early-stage pregnancy drug administration test).
- Influences of Sodium Salt of Fosfomycin on Reproduction. II. Administration Test by Use of Rats in Pre- and Early Gestation. Takemi Koeda, Masahide Moriguchi. Central Research Institute, Meiji Seika Co., Ltd.
- Toxicological studies on fosfomycin-Na salt. I. Acute toxicity in mice and rats. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Hitoshi Sasaki, Masayuki Yokota, Hiroshi Watanabe, Haruo Kawaoto, Takashi Ito, Nobuyoshi Ishiwatari. Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd.
- Toxicological studies on Fosfomycin-Na salt. II. Subacute toxicity in rats and rabbits. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Hitoshi Sasaki, Masayuki Yokota. Tetsutaro Niizato, Hiroshi Watanabe, Haruo Kawaoto, Takashi Ito, Kazunobu Kumagai, Nobuyoshi Ishiwatari, Heijiro Suzuki. Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd.
- Toxicological studies on fosfomycin-Na salt. III. Chronic toxicity in rats and dogs. Takemi Koeda, Masuzo Odaki, Hitoshi Sasaki, Masayuki Yokota. Tetsutaro Niizato, Hiroshi Watanabe, Haruo Kawaoto, Takashi Ito, Kazunobu Kumagai, Nobuyoshi Ishiwatari, Heijiro Suzuki. Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd. Tsutomu Watanuki, Akira Senoo. The First Department of Pathology, Akita University School of Medicine.

ESQUEMA CRONOLÓGICO

15. Fecha en que los datos podrían remitirse al JECFA

Los trabajos se encuentran disponibles.

CRD - CL 2016/41-RVDF

ANEXO III

FORMATO PARA LA RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN NECESARIA PARA FIJAR LAS PRIORIDADES DEL CCRVDF

INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA

1. ARGENTINA

2. Nombres del medicamento veterinario: Ivermectina, Ivermectin, Ivermectine.

3. Nombres comerciales: ARIOMECTIN 3,15%, BAYMEC PROLONG, BAGOMECTINA AD3 E FORTE, BAGOMECTINA 3,15 LA AD3E, MELTRA ENDECTOCIDA 3.15 %, IVERCAL PLUS, IVERTON LA, ENDECTOSAN LA, IVOMECA, IVERMECTINA 1% MIVET, FANTEL FORTE 1% y 3,5%, VERMECTIN L.A. PREMIUM, VERMECTIN PREMIX PORCINOS, IVER 2, IVER 3,15 %, IVERMEX JGA, PRAZIMECTIN, IVERVET, IVERVET POUR ON, IVERSOL, etc

4. Nombres químicos y número de registro CAS

22,23-Dihydroavermectin B1; mezcla de Avermectina A1a (Componente H2B1a) y Avermectina A1a (Componente H2B1b)

Componente H2B1a: Avermectina A1a, 5-O-dimetil-22,23-dihidro-(2aE,4E,8E)-(5'S,6S,6'R,7S,11R,13R,15S,17aR,20R, 20aR, 20bS)-6' -(S)-sec-Butil-3',4',5',6,6',7,10 ,11,14,15,17a,20,20a,20b-tetradecahidro-20,20b-dihidroxi [11,15- metano-2H,13H,17H-furo[4,3,2-pq][2,6]benzo dioxaciclooctadecino-13,2'-[2H]piran]-7-yl 2,6-dideoxi-4-O-(2,6- dideoxi-3-O-metil- -l-arabino -hexopiranosil)-3-O-metil-l-arabino-hexopiranosido

Componente H2B1b: Avermectina A1a, 5-O-dimetil-25-de(1-metilpropil)-22,23-dihidro-25-(1-metiletil)-(2aE,4E,8E)- (5'S,6S ,6'R, 7S,11R,13R,15S,17aR,20R,20aR,20bS)-3',4',5',6,6',7,10,11,-oxospiro[11,15-metano-2H, 3H, 17H-furo[4,3,2- pq][2,6]benzodioxaciclooctadecino-13,2' [2H]piran]-7-il 2,6-dideoxi-4-O-(2,6-dideoxi-3-O-metil--l-arabino-hexopiranosil)-3-O-metil--l-arabino-hexopiranosidido

CAS: 70288-86-7

5. Nombres y direcciones de los productores básico

AFFORD S.A., AGROINSUMOS SA, ARIO Q CHEMICAL LAB, BAYER S.A., BIOGENESIS BAGO S.A., BROUWER S.A., CALASTREME S.A., FARMAGRUP S.A, FARMAGRUP S.A, FORTI SA, GANAFORT SACIAG, INSTITUTO ROSENBUSCH S.A., INTERVET ARGENTINA S.A., Merial ARGENTINA S.A., MICROSULES ARGENTINA S.A., MIVET S.A., OVEJERO DE ARG. S.A., OVER S.R.L., PHARMAVET S.A., PRODUCTOS VETERINARIOS S.A., TECNOFARM S.R.L., VABRIELA S.R.L., VETANCO S.A., VON FRANKEN SAIC

PROPOSITO, AMBITO DE APLICACIÓN Y JUSTIFICACION

6. Identificación del problema de inocuidad alimentaria (peligro de residuo)

Residuos de Ivermectina en tejidos comestibles de ovinos / caprinos y porcinos que pudieran generar preocupaciones para la salud pública y/o problemas en el comercio internacional de dichos productos

7. Evaluación respecto a los criterios para la inclusión en la lista de prioridades

NO se han determinado valores de MRL en los animales de consumo para las especies ovinos / caprinos y porcinos.

ELEMENTOS DEL PERFIL DE RIESGO

8. Justificación para el uso

La ivermectina es un fármaco ectoparasiticida y endoparasiticida sistémico y de contacto. Posee un amplio espectro de acción parasiticida. Muestra actividad contra muchos nematodos en varios estadios del ciclo del parásito. Posee eficacia contra MIASIS, GUSANERAS, PIOJOS, ÁCAROS, GARRAPATAS, MOSCAS, HELMINTOS NEMATODOS.

9. Patrón de uso veterinario, incluyendo la información sobre los usos aprobados, si estuviera disponible (*debería incluir etiquetas de producto u otras pruebas que acrediten que posee una autorización oficial de uso.*)

Se adjuntan etiquetas de diferentes productos autorizados en Argentina.

10. Productos para los que se requieren LMRs del Codex

LMR en músculo, hígado, riñón y grasa de ovinos / caprinos y porcinos.

NECESIDADES DE EVALUACIÓN DE RIESGOS Y PREGUNTAS PARA LOS EVALUADORES

11. Petición específica para los encargados de la evaluación de riesgos

Determinar un MRL en tejidos de animales de consumo (ovinos / caprinos y porcinos) según punto 10.

INFORMACION DISPONIBLE

12. Países donde el medicamento veterinario está registrado

Argentina, Brasil, Uruguay, México, Estado Unidos, Europa, Bolivia, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Venezuela, Guatemala, Costa Rica.

13. LMRs nacionales o regionales o cualquier otra tolerancia aplicable

Resolución Senasa 559/2011 (Argentina)

Veterinary Drug Name	Especie	Tejidos	LMR ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Ivermectina	Ovinos	Grasa	20
		Hígado	15
	Porcinos	Grasa	20
		Hígado	15

14. Listas de datos disponibles (farmacología, toxicología, metabolismo, agotamiento de los residuos, metodologías analíticas) (*debería incluir una lista de los datos disponibles con los títulos completos de los estudios*)

- Residuos de Vermectin LA (Ivermectina al 3,15 %) en ovejas. Laboratorio de Farmacología y Toxicología- Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Litoral - Argentina. Dr. Juan Carlos Boggio. Octubre 2002. Tejidos ensayados: hígado, músculo, riñón y grasa.
- Determinación de Residuos y Cálculo del Tiempo de Retirada en Ovinos Tratados con Overmectina Triplex (Ivermectina 0,5% - Clorsulón 5%, Levamisol 20%). Jorge O. Errecalde. Octubre 2017. Estudio realizado por INCAM S.A. - Argentina.
- Determinación de Residuos y Cálculo del Tiempo de Retirada en Ovinos Tratados con Overmectina Duplex (Ivermectina 0,5% - Levamisol 20%). Jorge O. Errecalde, Octubre 2017. Estudio realizado por INCAM S.A. - Argentina.

ESQUEMA CRONOLÓGICO

15. Fecha en que los datos podrían remitirse al JECFA

A partir del 15 de junio de 2018.