

**Tema 9(a) del programa****CX/RVDF 12/20/11**
Enero 2012**PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS**
COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS
ALIMENTOS**Vigésima reunión***San Juan, Puerto Rico, del 7 al 11 de mayo de 2012***PROYECTO DE LISTA DE PRIORIDADES DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS QUE**
REQUIEREN SER EVALUADOS O RE-EVALUADOS POR EL JECFA**Respuestas de Canadá, Chile y Costa Rica a la CL 2010/50-RVDF****CANADÁ***Información administrativa*

1. Miembro o miembros que remiten la petición de la inclusión en la lista

Canadá:

2. Nombres del medicamento veterinario:

Violeta de genciana (CAS #: 548-62-9)

3. Nombres comerciales

Co-op Pinkeye spray (Interprovincial Co-op Ltd), **Cristisol** (Dominion Veterinary Laboratories Ltd.), **Pinkeye guard** (Dominion Veterinary Laboratories Ltd.), **Pinkeye spray** (Citadel Animal Health), **Wound and Pinkeye spray** (Bimeda-MTC Animal Health Inc.)

4. Nombres químicos:

Cloruro de Hexametil-p-Rosanilina

5. Nombres y direcciones de los productores básicos

Existen varias empresas que elaboran el medicamento activo

Propósito, ámbito de aplicación y justificación

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

La violeta de genciana (VG), también denominada violeta cristal, es un colorante trifenilmetano, estrechamente relacionado con la malaquita verde. Tiene propiedades antibacterianas y antimicóticas, y en el pasado era usado tanto en humanos como en medicina veterinaria, inclusive en acuicultura. Se usa aplicándola de manera tópica. Muchos países miembros (por ej., Australia y EE.UU.A.) han retirado el registro de violeta de genciana, y ya no es usada como medicamento en animales productores de alimentos o como un aditivo de los piensos. Los estudios realizados por el Programa nacional de toxicología de Estados Unidos de América la han identificado como un posible carcinógeno en roedores. Otros estudios han mostrado que es potencialmente mutagénico. Sin embargo, algunos países miembros todavía usan productos que contienen violeta de genciana (por ej., preparaciones de aplicación tópica en Canadá). Aún cuando no está bien documentado su uso en las operaciones de acuicultura de países en desarrollo, en ocasiones algunos productos pesqueros importados a EE.UU.A., la Unión Europea o Canadá han resultado positivos para violeta de genciana o su metabolito leuco cristal violeta. Lo anterior ha llevado a la emisión de una advertencia en las importaciones, por parte de varias entidades regulatorias, que incluyen la verificación del

cumplimiento y toma de medidas judiciales, además de causar inconveniencias en el comercio.

Recientemente el JECFA evaluó a la malaquita verde, un compuesto relacionado con la violeta de genciana. Sin embargo, al tomar en consideración la posibilidad carcinogénica, el JECFA no pudo establecer una IDA o LMR para la malaquita verde o la leuco malaquita verde, y ha recomendado que no debiera usarse en animales productores de alimentos. Dentro de este contexto, y al considerar el efecto carcinogénico demostrado en el modelo de roedores, la reunión 19a del CCRVDF acordó incluirla en la lista de prioridades, si se contara con el compromiso de contar con un paquete de datos. Canadá acordó preparar dicho paquete para ser evaluado por el JECFA, basado principalmente en una revisión de la literatura publicada. Se presenta la solicitud para incluir a la violeta de genciana en la lista de prioridades, ya que Canadá ha reunido toda la literatura publicada y puede presentar un expediente para ser evaluado por el JECFA.

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

Este compuesto cumple con los criterios de inclusión en la lista de prioridades debido a las siguientes razones:

- Un país miembro (Canadá) propone la evaluación del compuesto.
- El compuesto en cuestión está aprobado para uso tópico en al menos uno de los países miembros (por ej., Canadá). Sin embargo, Canadá no ha re-evaluado recientemente si la evidencia científica actual apoya continuar su uso en animales productores de alimentos. Otros países, que han re-evaluado el compuesto en años recientes, han considerado que no es seguro para usarse en animales productores de alimentos y por ende han revocado su registro.
- El compuesto muestra un potencial para causar preocupaciones a la salud pública y/o al comercio. Se ha demostrado que es carcinogénico, potencialmente con mecanismos genotóxicos, y muchos países han emitido advertencias para su tolerancia cero o el nivel más bajo posible, requiriendo límites (por ej., 0.5ppb en la Unión Europea y Canadá) para los residuos de esta sustancia química.
- Este es un producto comercial disponible en muchos países.
- Canadá se ha comprometido en proporcionar un expediente basado en la revisión de la literatura publicada y la compilación de estudios presentados por los países miembros.

8. Justificación para el uso

En los países donde es usado, a menudo se hace atendiendo a criterios históricos que no cuentan con una evaluación científica de los datos que, de otra manera serían requeridos para aprobar el uso de un nuevo compuesto en animales productores de alimentos. En medicina veterinaria se usa principalmente de manera tópica, pero actualmente existen, a menudo, otras alternativas más seguras. Este compuesto no se usa en la acuicultura de Canadá. Es necesario evaluar si se justifica continuar su uso en los animales productores de alimentos, inclusive en la acuicultura. No obstante, y debido a que es un compuesto muy barato, podría existir un incentivo económico para que algunos países en desarrollo lo usen.

9. Patrón de uso veterinario:

En Canadá este medicamento es usado de manera tópica, para el tratamiento de infecciones de la piel y conjuntivitis (queratitis bacteriana).

10. Productos para los que se requieren LMRs del Codex:

La violeta de genciana está aprobada para usarse de manera tópica en el ganado vacuno, cerdos, ovejas, cabras y caballos. Sin embargo, la cuestión que debe resolver el JECFA es determinar si es posible establecer una IDA para este compuesto, y si su uso continuo en los animales productores de alimentos sería seguro desde la perspectiva de la salud humana. Primero se debería evaluar si se puede determinar una IDA para este compuesto, y luego de manera secundaria establecer LMRs.

Necesidades de evaluación de riesgos y preguntas para los evaluadores

11. Identificar la viabilidad de que una evaluación tal pueda llevarse a cabo en un marco razonable.

Ya que al momento se está realizando una revisión exhaustiva de la literatura, y en el expediente se incluirán todas las referencias pertinentes, puede evaluarse como una solicitud regular ante el JECFA. Sin embargo, ya

que este compuesto también se encuentra de manera natural en el medio ambiente, como un contaminante proveniente del uso de varias industrias y laboratorios, podría requerirse de un enfoque de varios niveles al realizarse dicha evaluación.

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

Se le solicita al JECFA evaluar si la evidencia científica actual apoya continuar el uso de este producto en animales productores de alimentos, y si así fuera, establecer si el JECFA puede determinar una IDA y LMRs para la violeta de genciana en varios animales productores de alimentos. La literatura presentada ante el JECFA también indica que el compuesto y sus metabolitos también se encuentran en el medio ambiente, por lo que la evaluación del JECFA también pudiera tomar en cuenta este factor. Ya que el expediente no cuenta con todos los estudios toxicológicos típicos normales requeridos por las directrices actuales, el JECFA pudiera usar varias alternativas distintas (por ej., límite inferior de la dosis de referencia LIDR, margen de exposición MDE, etc.) para la evaluación de la inocuidad de la violeta de genciana.

Información disponible¹

13. Países donde el medicamento veterinario está registrado

Canadá:

14. LMRs nacionales o regionales o cualquier otra tolerancia aplicable.

No disponibles

15. Listas de datos disponibles (farmacología, toxicología, metabolismo, agotamiento de los residuos, metodologías analíticas).

Se anexa esta solicitud una revisión breve de los datos disponibles.

Esquema cronológico

16. Fecha en que los datos podrían remitirse al JECFA

El paquete de datos está listo y podría ser presentado en cuanto se nos solicite.

CHILE

Información administrativa

1. Miembro o miembros que remiten la petición de información de inclusión en la lista

Chile

2. Nombres del medicamento veterinario

a) *Flumequina*

b) *Benzoato de emamectina*

c) *Ácido oxolínico*

3. Nombres comerciales

a) *Flumequina*

- Flumepren 10 %

- Flox-Feed 80 %

- Flumepren 80 %

d) *Benzoato de emamectina*

- Slice 0,2%

- Calbiofarm

¹ 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.

- Quinafish

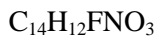
b) *Ácido oxolínico*

- Bandrol 80 %
- Litoflox 80 %

4. Nombres químicos

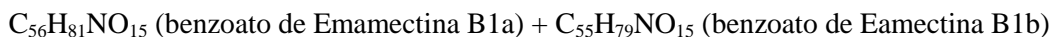
a) *Flumequina*

Ácido 7-fluoro-12-metil-4-oxo-1-azatriciclo [7.3.1.05,13] trideca-2,5,7,9(13)-tetraene-3-carboxílico.



b) *Benzoato de emamectina*

Mezcla de Benzoato de 4'-epimetilamino-4'-deoxiavermectina B1a y B1b



c) *Ácido oxolínico*

Ácido 5-etil-5,8-dihidro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]quinolina-7-carboxílico



5. Nombres y direcciones de los productores básicos

a) *Flumequina*

- Centrovét Ltda., Av. Cerrillos 602, Cerrillos, Santiago de Chile
- Veterquímica S.A., Camino a Lonquén 10.387, Maipú, Santiago de Chile.

b) *Benzoato de emamectina*

- Centrovét Ltda., Av. Cerrillos 602, Cerrillos, Santiago de Chile
- Laboratorios Recalcine S.A.
- Schering Plough Ltda./Intervet Chile Ltda., Mariano Sánchez Fontecilla 310, piso 7, Las Condes, Santiago. Av. Pedro de Valdivia 295, Providencia, Santiago de Chile.

c) *Ácido oxolínico*

- Veterquímica S.A., Camino a Lonquén 10.387, Maipú, Santiago de Chile
- Centrovét Ltda., Av. Cerrillos 602, Cerrillos, Santiago de Chile

Objeto, ámbito de aplicación y justificación

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

No obstante la necesidad de disponer de productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades en la salmonicultura, es necesario proteger la salud de los consumidores, evitando la presencia de sus residuos en productos destinados a la alimentación.

Los residuos de productos farmacéuticos en la carne de salmón y trucha, pueden causar en los consumidores alteraciones en la flora intestinal, desarrollo de microorganismos resistentes e inducción de alergias en individuos sensibles.

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

Los antibióticos y antiparasitarios señalados, son esenciales para la producción nacional de truchas y salmonídeos, ya que constituyen una herramienta terapéutica clave para controlar infecciones bacterianas y parasitarias, contra las cuales hasta la fecha no se dispone de alternativas terapéuticas ni preventivas satisfactorias. Su eficacia clínica, una apropiada amplitud del abanico de herramientas terapéuticas disponibles, permiten, junto a buenas prácticas de uso y rotación terapéutica, disminuir su impacto ambiental y contribuyen a evitar o disminuir la resistencia bacteriana y de parásitos.

Los medicamentos indicados, se encuentran disponibles como producto comercial debidamente registrados para su uso en las especies señaladas, y adicionalmente, son productos de elección para el tratamiento de las dos principales enfermedades presentes en la salmonicultura en Chile, Síndrome Rickettsial del Salmon (SRS) y Caligiasis.

Por lo anterior, para proteger la salud pública, se requiere establecer el nivel máximo de residuos aceptables en la carne de salmones y truchas, que no ocasione impactos previsibles en los consumidores.

Elementos del perfil de riesgos

8. Justificación para el uso

a) *Flumequina*

Por su amplio espectro de acción, rápida absorción, mecanismo de acción bactericida, capacidad de penetración intracelular, entre otras características, es de elección frente a cuadros clínicos ocasionados tanto por bacterias Gram-negativas como algunas Gram-positivas. Por su naturaleza lipofílica, tiene una amplia distribución en los tejidos, penetrando las membranas celulares, razón por la cual es de elección frente a organismos de replicación intracelular como las rickettsias. En acuicultura, este medicamento está especialmente indicado para el control de diversas septicemias bacterianas como:

- Síndrome Rickettsial del Salmon (SRS), causado por *Piscirickettsia salmonis*, donde el desarrollo de vacunas no ha demostrado aún plena efectividad.
- Furunculosis en cultivos de salmonídeos, debida a infección por *Aeromonas salmonicida* atípica.
- Diversas enfermedades de agua dulce ocasionadas por bacterias del Genero *Flavobacterium*, como *Flavobacterium columnare* y *Flavobacterium psychrophilum*, en que la disponibilidad y efectividad de vacunas es limitada o inexistente.
- Vibriosis en peces de aletas y crustáceos causadas por *Vibrio anguillarum* y otras especies relacionadas.

En salmonídeos también es usada ocasionalmente para el tratamiento de Edwardsiellosis debida a infección por *Edwardsiella tarda* y Pasteurellosis causada por *Pasteurella piscicida*.

b) *Benzoato de emamectina*

Es el antiparasitario de elección para el control de todos los estadios o fases de desarrollo del parásito conocido como piojo del salmón, especie representada en Chile por *Caligus rogercresseyi*.

La caligidosis es una enfermedad parasitaria altamente prevalente en Chile y el mundo, con graves consecuencias directas e indirectas para la salud y productividad de salmones y truchas.

a) *Ácido Oxolínico*

El ácido oxolínico constituye una alternativa importante en la rotación de fármacos en la acuicultura. Habitualmente se indica para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas tales como Septicemia Hemorrágica Bacteriana (por diversas especies de *Aeromonas* y *Pseudomonas*), Furunculosis (por *Aeromonas salmonicida* atípica), y en general para controlar enfermedades de agua dulce causadas por flavobacterias.

Todas estas enfermedades, se encuentran presentes y ampliamente distribuidas en el país.

9. Patrón de uso veterinario

b) *Flumequina*

Oral: 10-30 mg/Kg de biomasa/día durante 10-15 días en el alimento

c) *Benzoato de emamectina*

Oral: 50 µg/Kg p v/día durante 7 días en el alimento

d) *Ácido Oxolínico*

Oral: 10-30 mg/Kg de biomasa/día durante 10-15 días en el alimento.

10. Productos para los que se requieren LMR del Codex

- a) *Flumequina*
- e) *Benzoato de emamectina*
- f) *Ácido Oxolínico*

Necesidades de evaluación de riesgos y preguntas para los evaluadores

11. Identificación de la viabilidad de que tal evaluación pueda llevarse a cabo en un marco razonable12. Petición específica a los evaluadores de riesgos

Establecer LMRs para los medicamentos propuestos, puesto que éstos son productos debidamente registrados, y ampliamente utilizados para el tratamiento de enfermedades en la acuicultura nacional, y que ya poseen LMRs en algunos países de destino comercial de estos productos, incluyendo Chile.

*Información disponible*¹

13. Países en los que el medicamento veterinario está registrado

Se citan solo algunos:

Flumequina: Unión Europea

Benzoato de Emamectina: Unión Europea

Ac. Oxolínico: Unión Europea

14. LMR nacionales o regionales o cualquier tolerancia aplicable

Producto Farmacéutico	Chile	Unión Europea	Japón
Ácido oxolínico	100 µg/ Kg	100 µg/ Kg	50 µg/ Kg
Flumequina	600 µg/ Kg	600 µg/ Kg	500 µg/ Kg
Benzoato de Emamectina	100 µg/ Kg	100 µg/ Kg	100 µg/ Kg

15. Listas de datos disponibles (farmacología, toxicología, metabolismo, eliminación de los residuos, metodología analítica)

Calendario

16. Fecha en que los datos podrían remitirse al JECFA

COSTA RICA

Costa Rica agradece la oportunidad de poder expresar los comentarios a la carta circular CL 2010/50-RVDF, Lista de prioridades de medicamentos veterinarios que requieren ser evaluados o reevaluados

Se nos hace difícil poder aportar medicamentos veterinarios para que sean incluidos en la lista de prioridades de medicamentos veterinarios debido a la normativa vigente.

Justificación:

Debido a los parámetros existentes y la documentación que hay que aportar para que entre en la lista de medicamentos a evaluar por parte del JECFA se nos hace imposible aportar dichos datos científicos a pesar de que muchos de los medicamentos no evaluados por el JECFA están registrados en nuestros países y se han venido usando por mucho tiempo.