

ANEXO I

LISTA DOS NOMES, FORMAS FARMACÊUTICAS, ESPÉCIES-ALVO, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, E TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

| Estado Membro | Titular da autorização de introdução no mercado | Nome de fantasia | Forma farmacêutica | Espécie animal | Frequência | Dose recomendada | Intervalo de segurança (carne e leite) |
|----------------------|---|--|---------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------|---|
| Bélgica | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras: 2 dias Leite: 49 dias |
| República Checa | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC intramam Susp. Ad us. Vet | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Alemanha | Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleissheim | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Estónia | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Grécia | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Espanha | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| França | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC suspension intramammaire | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Irlanda | Intervet Ireland Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IE-Dublin 24 | Cephaguard DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Itália | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Chipre | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Letónia | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Lituânia | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |

| Estado Membro | Titular da autorização de introdução no mercado | Nome de fantasia | Forma farmacêutica | Espécie animal | Frequência | Dose recomendada | Intervalo de segurança (carne e leite) |
|----------------------|---|-------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------|---|
| Luxemburgo | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Áustria | Intervet Gesmbh Siemensstrasse 107 A-1210 Wien | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Polónia | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Portugal | Intervet Portugal, Lda. Estrada Nacional 249 PT-2725-397 Mem Martins | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Eslovénia | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Eslováquia | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |
| Reino Unido | Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer | Cobactan DC | Pomada intramamária | Vacas leiteiras | Dose única | 150 mg cefquinoma | Carne e vísceras:: 2 dias Leite: 49 dias |

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1. Introdução e antecedentes

O Cobactan DC e os nomes de fantasia associados (ver Anexo I) contêm cefquinoma, uma cefalosporina de quarta geração, indicada para o tratamento de mastite subclínica durante a secagem e para a prevenção de novas infecções bacterianas do úbere em vacas leiteiras, durante o período seco, causadas pelas seguintes bactérias sensíveis: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus disgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativos.

O Cobactan DC e os nomes de fantasia associados estão aprovados em diversos Estados-Membros sob a forma de pomada intramamária, apresentando-se como seringa pré-carregada com 150 mg de cefquinoma (na forma de sulfato).

Os Titulares da Autorização de Introdução no Mercado (titulares da AIM) apresentaram um pedido de alteração de tipo II no âmbito de um procedimento de reconhecimento mútuo, em Setembro de 2005 (FR/V/148/01/II/02), visando reduzir o intervalo de segurança para o leite. O intervalo de segurança inicialmente definido para o leite foi de 49 dias após o tratamento, nos casos em que o período seco fosse inferior a 49 dias, e de 1 dia após o parto nos casos em que o período seco fosse de 49 dias. Os titulares da AIM propuseram um intervalo de segurança de 35 dias após o tratamento.

No final do procedimento de alteração, o intervalo de segurança recomendado pelos Estados-Membros envolvidos no procedimento foi o seguinte:

“O leite para consumo humano só pode ser retirado a partir de 24 horas após o parto, com um período seco superior a 49 dias. Em vacas com um período seco inferior a 49 dias, o leite para consumo humano só pode ser retirado 50 dias após o último tratamento.”

Os titulares da AIM discordaram do resultado do procedimento e submeteram a questão à EMEA.

Durante a sua reunião de 19-20 de Abril de 2006, o CVMP iniciou um procedimento de consulta relativo ao Cobactan DC contendo cefquinoma, ao abrigo do n.º 13 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comissão. O objectivo da consulta consistia em estabelecer se, com base nos dados disponíveis, seria possível definir um intervalo de segurança para o leite de 35 dias pós-tratamento.

2. Discussão

2.1 Depleção de resíduos no leite

Realizou-se um novo estudo sobre a depleção de resíduos no leite em vacas leiteiras com um período seco igual ou inferior a 36 dias, o qual foi apresentado como fundamento para a redução do intervalo de segurança solicitada no procedimento de alteração. Embora a administração do medicamento nas vacas se tenha verificado 28 dias antes da data prevista do parto, os períodos secos variaram substancialmente entre 16 e 36 dias. Disponibilizou-se igualmente o estudo sobre a depleção de resíduos em vacas leiteiras com períodos secos entre 40 e 58 dias, através do qual se estabeleceu o período seco para a Autorização de Introdução no Mercado original.

2.2 Derivação dos intervalos de segurança para o leite

Abordagem dos titulares da Autorização da Introdução no Mercado

O representante dos titulares da AIM determinou o intervalo de segurança através de uma análise estatística (método do tempo até à concentração segura (*Time to safe concentration* - TTSC)) dos dados sobre os resíduos no leite, na qual os pontos temporais eram expressos como ordenhas pós-tratamento, independentemente da duração do período seco. Além disso, durante o período seco, foram contabilizadas duas ordenhas por dia, apesar de os animais não serem ordenhados. O intervalo de segurança obtido foi de 69 “ordenhas” pós-tratamento, isto é, 34,5 dias. Os titulares da AIM propuseram definir o intervalo de segurança do leite para 35 dias pós-tratamento.

No procedimento de consulta, o representante dos titulares da AIM reconheceu que:

- se verifica uma depleção durante o período seco,
- se verifica uma depleção mais rápida após o parto, e
- no caso do leite pós-parto, o intervalo de segurança depende da duração do período seco.

Foram consideradas duas alternativas para expressar o intervalo de segurança do leite:

1. Intervalo de segurança pós-parto

A fim de expressar o intervalo de segurança em ordenhas pós-parto, é necessário estabelecer diversas categorias (por ex. 3) de períodos secos, o que poderá ser de difícil aplicação prática. Além disso, tal poderá, nalguns casos, parecer ilógico (comparação de dois intervalos de segurança com períodos secos ligeiramente diferentes, mas em categorias diferentes). Esta situação pode ser evitada acrescentado mais categorias, ou mesmo todas as categorias de período seco possíveis. Contudo, tal seria impossível de aplicar em condições de campo.

2. Intervalo de segurança pós-tratamento

As duas fases de depleção no leite (durante o período seco e após o parto) estão interligadas, pelo que o cálculo do intervalo de segurança com base no tempo pós-tratamento poderá ser considerado mais adequado, já que considera as duas fases de depleção. O intervalo de segurança resultante é válido para todos os animais, independentemente da duração exacta do período seco.

Considerações do CVMP

A norma orientadora do CVMP sobre a determinação dos intervalos de segurança para o leite (EMEA/CVMP/473/98-FINAL) descreve a forma como deve ser determinado o intervalo de segurança do leite nos medicamentos destinados a *vacas secas*. Contudo, esta norma não descreve explicitamente a forma como deverá ser expresso o intervalo de segurança calculado: como tempo *pós-tratamento* ou como tempo *pós-parto*. É no entanto claro que o período seco deve fazer parte da expressão do intervalo de segurança. Considerando o texto da norma, a conclusão mais lógica parece ser que o intervalo de segurança deve ser expresso como tempo *pós-parto* para um determinado período seco (ou série de períodos secos). Adicionalmente, a norma orientadora sobre o resumo das características do medicamento para medicamentos veterinários, incluída no Volume 6C das regras que regem os produtos farmacêuticos na União Europeia, indica que, para produtos de vacas secas, o intervalo de segurança do leite é determinado pela data do parto seguinte.

Deveriam ser obtidos dados sobre resíduos de um número suficiente de animais em que ocorressem partos num período de tempo limitado. No estudo fornecido, o período seco apresentava variações consideráveis, entre 16 e 36 dias. A norma propõe a utilização do método TTSC para os dados dos resíduos de animais com uma amplitude limitada de períodos secos, pressupondo que diferenças limitadas no período seco terão uma influência menor sobre os resíduos.

Dado que (1) se verificou uma grande amplitude de períodos secos e que (2) se registou uma depleção substancial dos resíduos nos quartos dos úberes das vacas durante o período seco, neste caso o período seco *tem* uma influência significativa sobre os resíduos na primeira ordenha pós-parto.

Pelos motivos mencionados anteriormente, a abordagem da norma orientadora não é válida para o conjunto de dados fornecido no caso em análise. Embora possam ser calculados TTSC individuais, o conjunto de TTSC não demonstra uma distribuição normal ou log-normal. Por conseguinte, o intervalo de segurança calculado com base neste tipo de distribuições está, neste caso, amplamente sobrestimado.

A utilização do método TTSC, sendo os TTSC expressos como tempo pós-tratamento, não é em si um procedimento incorrecto.

O método TTSC tem como vantagem o facto de a forma da curva de depleção não ser importante. Todavia, visto que, neste caso, os TTSC dependem igualmente do período seco (tendência positiva), o cálculo da distribuição é sensível para a amostra de objectos de estudo (vacas com um determinado período seco). A abordagem que consiste em expressar o intervalo de segurança como tempo

pós-tratamento só poderá ser aceitável se a amostra estudada da distribuição de períodos secos constituir uma representação justa da verdadeira distribuição dos períodos secos em circunstâncias práticas. Contudo, o objectivo do estudo fornecido era investigar apenas vacas com um período seco muito reduzido, pelo que a concepção desse estudo não se revelou a mais adequada para esta abordagem. Consequentemente, o intervalo de segurança calculado inclui algum grau de incerteza devido à dependência da duração do período seco. É necessária uma margem de segurança adicional, a fim de ter em conta esta incerteza.

O Comité teve igualmente em consideração o estudo com períodos secos entre 40 e 59 dias. Os resíduos no leite de cada vaca situavam-se abaixo do LMR aquando da primeira ordenha pós-parto. O Comité concluiu que este estudo deveria ser igualmente considerado para a determinação do intervalo de segurança. Não foi possível analisar os dados de ambos os estudos com os métodos estatísticos disponíveis. Por conseguinte, o Comité combinou os resultados dos dois estudos (1) utilizando o intervalo de segurança de 34,5 dias após a administração, como calculado pelos titulares da AIM e (2) utilizando os resultados do estudo com períodos secos mais prolongados, a fim de calcular uma margem de segurança. Foi aceite a margem de segurança de 1,5 dias proposta pelo representante dos titulares da AIM. Assim, o intervalo de segurança recomendado para o Cobactan DC é o seguinte:

- 1 dia após o parto, quando o período seco é superior a 5 semanas;
- 36 dias após o tratamento, quando o período seco é igual ou inferior a 5 semanas.

3. Conclusões

O Comité concluiu que a análise estatística efectuada pelos titulares da AIM dos dados do novo estudo não era a mais adequada, tendo em conta a combinação (1) da dependência dos TTSC relativamente à duração do período seco e (2) da selecção para o estudo de vacas com períodos secos muito curtos. Considerou-se, pois, que deveria ser incluída uma margem de segurança, a fim de ter em conta a variação nos dados. O estudo inicial sobre os resíduos em vacas leiteiras com períodos secos de 40 a 58 dias foi considerado útil para estabelecer a duração dessa margem de segurança. O CVMP considerou ser aceitável a margem de segurança de 1,5 dias proposta pelo representante dos titulares da AIM.

Por conseguinte, o Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado do Cobactan DC e nomes associados, a fim de estabelecer o seguinte intervalo de segurança do leite:

- 1 dia após o parto, quando o período seco é superior a 5 semanas;
- 36 dias após o tratamento, quando o período seco é igual ou inferior a 5 semanas.