ANEXO I: LISTA DE NOMES DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS CONTENDO BENZILPENICILINA BENZATÍNICA PARA ANIMAIS DESTINADOS A PRODUCÇÃO DE ALIMENTOS E DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS DA COMUNIDADE EUROPEIA, ISLÂNDIA E NORUEGA

Estado-Membro	Denominação comercial do producto	Dosagem	Nome da companhia	Morada
Áustria	Duphapen	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Wyeth-Lederle Pharma GmbH	Storchengasse 1 A-1150 Wien Austria
	Duplocillin	Benzathine benzylpenicillin 128.75 mg/ml Procaine benzylpenicillin 154.43 mg/ml	Intervet	Siemensstr. 105 A-1210 Wien Austria
	Serocillin Depot	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Rd Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
	Norocillin Long acting	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
Bélgica	Peni-Kel L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Kela Laboratória N.V.	St Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten Belgium
	Retardpen	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	V.M.D. N.V.	Berendonk 74 B-2370 Arendonk Belgium
	Emdopen 150+150 L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine hydrochloride 20 mg/ml	Emdoka bvba	J. Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium
	Duplocilline L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet Belgium	Ragheno Park, Dellingstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphapen L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands
Dinamarca	Duplocillin Vet	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet International bv	Wim de Körverstraat 35, P.O. Box 31 NL-5830 AA - Boxmeer The Netherlands
Finlândia	Duplocillin LA vet inj (150 mg/ml)	Benzathine benzylpenicillin 115 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150 mg/ml	Intervet Oy	Tuupakantie 7 A FIN-01740 Vantaa Finland

Estado-Membro	Denominação comercial do producto	Dosagem	Nome da companhia	Morada
França	Uniject	Benzathine benzylpenicillin 74 mg/ml Procaine benzylpenicillin 57 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 64 mg/ml	Virbac S.A.	13ème rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Duphapen LA	Benzathine benzylpenicillin 15 mg/ml Procaine benzylpenicillin 15 mg/ml	Fort Dodge Santé Animal	22-24 Ave Marcel Dassault,B.P. 440 F-37204 Tours Cedex 3 France
	Duplocilline	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet	Rue Olivier de Serres, Angers Technopole F-49071 Beaucouzé France
	Dipene 5 + 5	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml	Virbac S.A.	13ème rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Shotapen	Benzathine benzylpenicillin 100 mg/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 16.4 mg/ml	Virbac S.A.	13ème rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
Alemanha	Strepdipend Suspension ölig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Procaine benzylpenicillin 30.0 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 196.4 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Strepdipend Suspension wässrig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 157.15 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Veracin compositum	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml Procaine hydrochloride 20.0 mg/ml	Albert Albrecht GmbH & Co. KG	Hauptstrasse 6-8 D-88326 Aulendorf Germany
	Vetripen Depot N	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 118.69 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 263.15 mg/ml	CEVA Tiergesundheit GmbH	Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany
	Langzeit-penicillin und Dihydrostreptomycin ad us. vet	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml	AniMedica GmbH	Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany
	Belamycin 300	Benzathine benzylpenicillin 127.0 mg/ml Procaine benzylpenicillin 149.9 mg/ml	Bela-Pharm	Lohner Str. 19 D-49377 Vechta Germany
Grécia	Fatromiycine – S	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 200 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy

Estado-Membro	Denominação comercial do producto	Dosagem	Nome da companhia	Morada
Grécia (cont.)	Hipracillin retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Av. La Selva 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
Irlanda	Norocillin LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
	Duphapen LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Fort Dodge Animal Health Limited	Flanders Road, Hedge End Southampton SO30 4QH UK
Itália	Rubrocillina Forte Veterinaria	Benzathine benzylpenicillin 250,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 100 mg/ml	Gellini International & Intervet Italy	Via Walter Tobagi, 7 I-20068 Peschiera Borromeo (MI) Italy
	Liquicil (3 different pack sizes all with same strength)	Liquicil 5 + 5: Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml Liquicil 20 + 20: Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml Liquicil 50 + 50: Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml	A.C.R.A.F. S.p.A. - Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco	P.le della Stazione snc I-00040 S. Palomba-Pomezia - Roma Italy
	Ritardomicina	Benzathine benzylpenicillin 6,000,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 20 mg/ml Streptomycin sulphate 20 mg/ml	Azienda Farmaceutica Italiana S.r.l.	Via A. De Gasperi 47 I-21040 Sumirago (VA) Italy

Estado-Membro	Denominação comercial do producto	Dosagem	Nome da companhia	Morada
Itália (cont.)	Fatromicina Ritardo (3 strengths)	Srength: 1 + 1: Benzathine benzylpenicillin 5000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 30,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 20,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 133.5 mg/ml Strength 3 + 2.5: Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 75,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 75,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 333.7 mg/ml Strength 6 + 5: Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 90,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 60,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 333.75 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Lugabiotic (4 pack sizes – all with same strength)	Flacone 1 + 1: Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml Flacone 3 + 3: Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml Flacone 6 + 6: Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml Flacone 10 + 10: Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Neotardocillina 12,5%	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Streptomycin sulphate 50 mg/ml	VAAS Industria Chimica Farmaceutica Srl	Via Siena, 268 I-47032 Capocolle di Bertinoro (FC) Italy

Estado-Membro	Denominação comercial do producto	Dosagem	Nome da companhia	Morada
Itália (cont.)	Gentaplus	Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Gentamicin sulphate 30 mg/ml	IZO	Via Cremona 282 I-25124 Brescia Italy
	Bicormicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomicin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Liquibiotic iniettabile (3 pack sizes with same strength)	Tipo 5 + 5 Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml Tipo 20 + 20 Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml Tipo 50 + 50 Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml	Industria Italiana Integratori TREI spA	Via Pietro. Bembo, 12 I-41100 Modena Italy
Luxemburgo	Duplocilline LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet International B.V. (NL)	Ragheno Park, Dellingstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphapen LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 600,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands
Países Baixos				
Portugal	Bicormicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomicin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Univete – Técnica Pécuária Comércio e Indústria, Lda	Rua D. Jerónimo Osório, 5-B P-1400-119 Lisboa Portugal
	Duplocilina L.A.	150,000 IU/ml	Intervet Portugal Saúde Animal	Estrada Nacional 249, Km 14,2 Mem Martins Portugal
	Peni-Kel L.A.	150,000 IU/ml	Kela Laboratória NV	St. Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten Belgium

Estado-Membro	Denominação comercial do producto	Dosagem	Nome da companhia	Morada
Portugal (cont.)	Shotapen L.A.	100,000 IU/ml	Virbac España S.A.	Angel Guimerá 179 a 181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
Espanha	Ivensalpen retardado	Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 40,000 IU/ml; Benzylpenicillin 60,000 IU/ml	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.	Luis I, 56-58 Polígono Industrial De Vallecas E-28031 Madrid Spain
	Ivensalpen E (Ivensalpen sulfamidico)	Benzathine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Sulphamethoxypiridazine 200 mg/ml	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.	Luis I, 56-58 Polígono Industrial De Vallecas E-28031 Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 1 (Product currently suspended)	(Same composition as Zoobencil Estrepto 2, different volume.)	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 2	Benzathine benzylpenicillin 2,000,000 IU/ml; Streptomycin (sulphate) 200 mg/ml;	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Zoobencil B12	Benzathine benzylpenicillin 3,000,000 IU/ml Vitamin B12: 37.5 µg/ml	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Dipen Suspensión retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin 250 mg/ml	Chemical Iberica	Crta Burgos-Portugal, km. 256 E-37448 Calzada de Don Diego, Salamanca Spain
	Hiprabenzatina -1	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml Dihydroxystreptomycin 1000 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
	Hipracilina retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 50 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
	Dipenisol retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Química Farmacéutica Bayer, S.A.	Calabria, 268 E-08029 Barcelona Spain

Estado-Membro	Denominação comercial do producto	Dosagem	Nome da companhia	Morada
	Shotapen LA 250	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España SA	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
Espanha (cont.)	Benzatard	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biosuspen retard	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 250 mg/ml Dexamethasone(21-Naphosphate) 250 µg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biochoc	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Sodium benzylpenicillin 500,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 5000 mg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Benzatina E	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Potassium benzylpenicillin 25,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Streptomycin (sulphate) 250 mg/ml	Laboratorios Ovejero, S.A.	L-1 Crtra. León-Vilecha, 30 Apartado 321 E-24080 León Spain
	Cyapen retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España S.A.	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
Suécia				
Inglaterra	Duphapen LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Fort Dodge Animal Health Limited	Flanders Road, Hedge End Southampton SO30 4QH UK
	Norocillin LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Ltd	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
Islândia	Duplocillin L.A. vet	Benzathine benzylpenicillin 115 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150 mg/ml	Intervet International B.V.	Lynghals 13 IS-110-Reykjavik Iceland
Noruega				

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA SUSPENSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1. Introdução

A benzilpenicilina é um antibiótico bactericida com um espectro de acção contra a maioria das bactérias gram-positivas, cocos gram-negativos e algumas outras bactérias gram-negativas, espiroquetas e actinomicetes. A benzilpenicilina não é activa contra as estirpes produtoras de penicilinase. As concentrações inibitórias mínimas da benzilpenicilina são, na generalidade, baixas. As CIMs *in vitro* de organismos sensíveis situam-se entre 0,06 µg/ml e 0,125 µg/ml. As bactérias gram-positivas são mais susceptíveis do que as gram-negativas. A acção bactericida da benzilpenicilina é dependente do tempo (independente da concentração). Por esse motivo, os níveis séricos superiores à concentração mínima eficaz devem ser mantidos durante uma proporção significativa do intervalo posológico.

No dia 3 de Outubro de 2001, o *Irish Medicines Board* desencadeou o procedimento previsto no Artigo 20.º da Directiva 81/851/CEE do Conselho, com a última redacção que lhe foi dada, referente às autorizações de introdução no mercado para todos os medicamentos veterinários contendo formulações injectáveis de benzilpenicilina benzatínica para administração a espécies animais destinadas à produção de alimentos. Na sequência da decisão do *Irish Medicines Board* de suspender as autorizações de introdução no mercado de preparações injectáveis contendo benzilpenicilina benzatínica de libertação lenta na Irlanda, por ter sido demonstrado que os resíduos de (benzil)penicilina em quantidades superiores ao limite máximo de resíduos permanecem nos tecidos (locais de injecção) dos animais tratados, para além do intervalo de segurança, foi solicitado o parecer ao CVMP relativamente à extensão do intervalo de segurança, de modo a garantir a protecção dos consumidores numa perspectiva do interesse comunitário, tendo em conta os dados de deplecção de resíduos e a literatura publicada disponível relativamente à eliminação dos resíduos de benzilpenicilina benzatínica, quando administrada por via injectável.

2. Determinação do limite máximo de resíduos para a penicilina

O *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA) analisou vários casos de reacções alérgicas após a ingestão de alimentos contendo resíduos de penicilina. Relatos de outros casos, que não foram disponibilizados ao JECFA, estão disponíveis na literatura publicada. Tornou-se claro que os resíduos de penicilina causaram reacções alérgicas nos consumidores, tendo algumas destas reacções sido graves.

Na determinação dos limites máximos de resíduos para as penicilinas, o CVMP adoptou uma abordagem idêntica à da do JECFA. Estando ao corrente da existência de casos de reacções alérgicas com doses muito baixas, o JECFA recomendou que a ingestão diária de benzilpenicilina através de alimentos fosse limitada ao mínimo possível, mas sempre inferior a 30 µg. O CVMP determinou o limite máximo de resíduos de modo a que a ingestão por parte do consumidor através dos alimentos não exceda o limiar de 30 µg. Deste modo, o limite máximo de resíduos estabelecido pelo CVMP foi de 50 µg/kg para os tecidos edíveis. A recomendação baseou-se em estudos efectuados em seres humanos, embora o JECFA esteja ciente de que a ingestão diária aceitável (IDA) não elimina totalmente o risco para os indivíduos extremamente sensíveis. Assim, a IDA para a benzilpenicilina não se baseou na ausência de efeitos observados em estudos a longo prazo nas espécies mais sensíveis, que constitui o procedimento mais frequentemente utilizado na determinação de IDA, e que reflectiria a exposição à substância ao longo da vida. Em vez disso, a IDA foi baseada numa abordagem que teve em consideração os efeitos alérgicos agudos da benzilpenicilina nos seres humanos, visto estes terem constituído o factor mais relevante na avaliação da segurança da benzilpenicilina.

3. Estudos sobre a eliminação de resíduos

Os estudos sobre a eliminação de resíduos em bovinos realizados antes de 1990 recorreram a bioensaios não validados. Os resíduos foram extraídos dos tecidos com recurso a sistemas aquosos e não a sistemas baseados em solventes. Os procedimentos não incluíram uma fase de desproteinização, nem uma fase de hidrólise da benzilpenicilina benzatínica em benzilpenicilina. Consequentemente, os resíduos foram, provavelmente, subestimados. Não obstante estas deficiências, num estudo foram detectados no local de injecção, concentrações de resíduos que atingiram os 246 µg/kg, 45 dias após a administração. Noutro estudo, foram detectados níveis de resíduos que atingiram os 678 µg/kg no local de injecção, 56 dias após a última administração de uma preparação comercial. Após a identificação dos problemas associados aos bioensaios, foram levados a cabo novos estudos utilizando técnicas analíticas mais apropriadas. Num estudo, foram encontrados níveis de resíduos até 2270 µg/kg (45 vezes superiores ao LMR de 50 µg/kg) no tecido do local de injecção no último ponto temporal pesquisado, 42 dias após o tratamento. Noutro estudo, foram encontrados níveis de resíduos até 643 µg/kg (12 vezes superiores ao LMR) no tecido do local de injecção no último ponto temporal pesquisado, 50 dias após o tratamento. As concentrações de resíduos no local de injecção variaram muito, indicando uma variação considerável entre animais. Consequentemente, em alguns estudos, não foi observada qualquer diminuição das concentrações de resíduos ao longo do tempo. Nenhum dos estudos disponíveis pode ser utilizado como base para a determinação dos intervalos de segurança em bovinos.

Os estudos sobre a eliminação de resíduos levados a cabo em suínos antes de 1990 recorreram a bioensaios não validados. Os resíduos foram extraídos dos tecidos com recurso a sistemas aquosos, e não a sistemas baseados em solventes, e os procedimentos não incluíram uma fase de desproteinização, nem de hidrólise da benzilpenicilina benzatínica em benzilpenicilina. Consequentemente, os resíduos foram, provavelmente, subestimados. Não obstante estas deficiências, concentrações de resíduos excedendo o LMR de 50 µg/kg foram detectadas nos tecidos do local de injecção, até ao último ponto temporal pesquisado inclusivé (72 dias). Foram levados a cabo estudos mais recentes utilizando uma metodologia analítica apropriada. Num estudo foram encontrados níveis de resíduos até 122 µg/kg (mais do dobro do LMR de 50 µg/kg) no tecido do local de injecção no último ponto temporal pesquisado, 35 dias após o tratamento. Noutro estudo, foram encontrados níveis de resíduos até 279 µg/kg (5 vezes superiores ao LMR) no tecido do local de injecção no último ponto temporal pesquisado, 50 dias após o tratamento. Além do mais, a magnitude dos resíduos no local de injecção foi extremamente variável, demonstrando uma considerável variação entre animais. Em alguns estudos, não foi clara a tendência para uma diminuição das concentrações de resíduos dependente do tempo. Nenhum dos estudos pode ser utilizado como base para a determinação dos intervalos de segurança em suínos.

Os estudos sobre a eliminação de resíduos levados a cabo em ovinos antes de 1990 apresentam as mesmas deficiências que os primeiros estudos realizados em bovinos e suínos, nomeadamente a carência de um procedimento de extracção satisfatório, a ausência de uma fase de desproteinização e o uso de bioensaios não validados. Com estas deficiências, os resíduos no local de injecção mostraram-se extremamente variáveis e persistentes. Num estudo, os níveis de resíduos no tecido do local de injecção medidos, 42 dias após o tratamento variaram entre um valor inferior a 3 µg/kg e 40260 µg/kg (mais de 800 vezes superior ao LMR). Num estudo mais recente, foi relatado um intervalo dos níveis de resíduos que variou entre 20,7 e 649 µg/kg (mais de 12 vezes superior ao LMR), 35 dias após o tratamento (o último ponto temporal pesquisado). Nenhum dos estudos pode ser utilizado como base para a determinação dos intervalos de segurança em ovinos.

O CVMP não dispôs de mais dados sobre a eliminação de resíduos relativos a outras espécies animais para as quais existem autorizações de introdução no mercado, tais como equídeos, caprinos e aves.

Nenhum dos estudos disponíveis sobre eliminação de resíduos justifica os intervalos de segurança actualmente aplicados a produtos injectáveis contendo benzilpenicilina benzatínica nos Estados-Membros.

4. Conclusões e recomendações

Para os produtos autorizados na União Europeia, não se encontram disponíveis dados científicos válidos que justifiquem os intervalos de segurança dos medicamentos veterinários injectáveis de acção prolongada contendo benzilpenicilina benzatínica.

Os dados disponibilizados pelos membros do CVMP, pelas Autoridades Nacionais dos Estados-Membros, na literatura bem como dos estudos de deplecção de resíduos realizados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, indicam que os intervalos de segurança actualmente em vigor não garantem que as concentrações dos resíduos presentes nos locais de injecção sejam inferiores ao limite máximo de resíduos de 50 µg/kg para a benzilpenicilina.

Na ausência de dados adequados para o estabelecimento de intervalos de segurança apropriados, é prudente assumir que os consumidores podem estar expostos a níveis de resíduos de benzilpenicilina que excedem o LMR, após o uso de benzilpenicilina benzatínica em formulações de libertação lenta. Tais resíduos representam um risco para o consumidor, particularmente nas pessoas sensíveis à penicilina.

Tendo em consideração os dados sobre a deplecção de resíduos e os estudos publicados sobre eliminação de resíduos de benzilpenicilina quando administrada por via injectável sob a forma de benzatina, o CVMP concluiu que não é possível, com base nos dados disponíveis, estabelecer intervalos de segurança.

Quando não existem quaisquer medicamentos autorizados para o tratamento de uma certa doença, os Estados-Membros podem, a título excepcional e, sobretudo, para evitar o sofrimento desnecessário dos animais afectados, permitir a administração, por um veterinário ou outra pessoa sob a sua responsabilidade directa, a um animal ou a um pequeno número de animais, de um medicamento veterinário autorizado no Estado-Membro, a outra espécie animal. Em tais circunstâncias, o intervalo de segurança para a carne não deve ser inferior a 28 dias. O CVMP considerou que o período de segurança de 28 dias não seria adequado para assegurar a eliminação dos resíduos no local de injecção para valores inferiores aos do LMR. Consequentemente, embora se queira autorizar o uso continuado destes produtos em animais de companhia, deverá existir uma contra-indicação absoluta em relação à sua utilização em espécies animais para consumo humano.

Para efeitos do presente recurso, o CVMP foi chamado a emitir o seu parecer relativamente ao intervalo de segurança. Consequentemente, não foi efectuada uma avaliação abrangente dos dados disponíveis relativamente à eficácia da benzilpenicilina benzatínica. Todavia, o CVMP salientou que as concentrações plasmáticas de benzilpenicilina se situavam em níveis sub-terapêuticos, comparativamente aos valores da CIM *in vitro* para um número elevado de organismos. A ocorrência de concentrações plasmáticas sub-terapêuticas de antibióticos é considerada como sendo um factor importante no desenvolvimento de resistência. Por conseguinte, o CVMP considerou que, caso sejam disponibilizados dados sobre a deplecção de resíduos que permitam o estabelecimento de um intervalo de segurança, a eficácia dos produtos afectados necessitará então de ser confirmada nas doses administradas em tais estudos de eliminação de resíduos.

5. Recomendações gerais

Tendo em consideração os dados sobre deplecção de resíduos e os estudos publicados sobre eliminação de resíduos de benzilpenicilina quando administrada por via injectável sob a forma de benzatina, o CVMP concluiu:

- não foi possível, com base nos dados disponíveis, estabelecer intervalos de segurança;
- os intervalos de segurança actualmente autorizados são inadequados para assegurar que os resíduos no local de injecção não excedam o LMR;
- os intervalos de segurança actualmente autorizados são insuficientes para assegurar que os alimentos procedentes de animais tratados não contenham resíduos que constituam um risco para a saúde do consumidor;

- as autorizações de introdução no mercado relativas a todos os medicamentos veterinários injectáveis baseados em benzilpenicilina benzatínica e destinados à administração a espécies animais para a produção de alimentos deverão ser suspensas;
- os RCM e o folheto informativo de todos os medicamentos veterinários injectáveis baseados em benzilpenicilina benzatínica e indicados para administração a animais de companhia, devem conter uma contra-indicação absoluta relativamente à sua utilização em espécies destinadas a produção de alimentos.
- O CVMP deverá rever os fundamentos da suspensão após um ano, ou assim que sejam apresentados dados ao Comité para avaliação.