

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, via de administração, titulares das autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Áustria	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate H18 W620 Monaghan Ireland	Betamox long acting-Injektionssuspension für Tiere	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Áustria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Bélgica	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Bulgária	Asklep-Farma OOD j.k. Lyulin 7, bl. 711A, shop 3 Sofia Bulgaria	Betamox LA Injection	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Bulgária	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Croácia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Croácia	GENERA d.d. Svetonedeljska cesta 2 Kalinovica 10436 Rakov Potok Croatia	Simivet retard, 150 mg/mL, suspensija za injekciju, za goveda, ovce, svinje, pse i mačke	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Chipre	Stavrinides Spyros Chemicals Ltd 28A Stasinou Ave Nicosia Cyprus	Betamox LA Injection, 150 mg/ml Ενέσιμο Εναιώρημα	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Chipre	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, πρόβατα, χοίρους, σκύλους, γάτες	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Chéquia	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml injekční suspenze	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Dinamarca	ScanVet Animal Health A/S Kongevej 66 3480 Fredensborg Denmark	Betamox Vet.	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Dinamarca	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Estónia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Finlândia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox vet	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Finlândia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
França	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Alemanha	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Grécia	Hellafarm A.E Fleming 15 15123, Marousi Greece	Betamox L.A	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Grécia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox L.A	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Hungria	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció A.U.V.	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos	Via intramuscular e/ou subcutânea

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Hungria	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Hungria	Bayer Hungária Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 50. Hungary	Amoxysol LA 150 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Irlanda	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Irlanda	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150mg/ml suspension for injection	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Itália	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini, cani e gatti	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Itália	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trimox LA 150 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, ovini, suini, cani e gatti	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Letónia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Letónia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem, aitām, cūkām, suņiem, kaķiem	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Lituânia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, kiaulēms, avims, šunims ir katēms	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Lituânia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Noruega	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox Vet	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Países Baixos	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen, varkens, honden, katten	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Polónia	Scanvet Poland Sp. z o.o. ul. Kiszowska 9 Gniezno 62-200 Poland	Betamox L.A.	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Polónia	Nordpharm Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 99 lok. 39 02-001 Warszawa Poland	Amoxyvet LA	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Polónia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Portugal	Norbrook Laboratories (Ireland) Limited Rossmore Industrial Estate Monaghan Ireland	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Portugal	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Roménia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA, 150 mg/ml	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Roménia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Eslováquia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Eslováquia	Zoetis Česká republika, s.r.o náměstí 14. října 642/17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Duphamox LA 150 mg/ml injekčná suspenzia	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Eslováquia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Eslovénia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep, pigs, dogs and cats	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Eslovénia	GENERA SI d.o.o. Parmova ulica 53 1000 Ljubljana Slovenia	Simivet retard 150 mg/ml suspenzija za injiciranje	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Espanha	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Suécia	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox vet	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Reino Unido	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Betamox LA 150 mg/ml Suspension for Injection	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos	Via intramuscular e/ou subcutânea

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Reino Unido	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland United Kingdom	Amoxycare LA Suspension for Injection 15% w/v	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea
Reino Unido	Univet Ltd Tullyvin Cootehill Co. Cavan Ireland	Trymox LA 150 mg/ml Suspension for Injection for Cattle, Sheep, Pigs, Dogs, Cats	Tri-hidrato de amoxicilina	150 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Via intramuscular e/ou subcutânea

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento

Resumo da avaliação científica de Betamox LA 150 mg/ml suspensão injetável e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos (ver Anexo I)

1. Introdução

A amoxicilina é um antibiótico de largo espectro da família dos β -lactâmicos que pertence ao grupo das aminopenicilinas. Esta substância ativa tem uma atividade bactericida dependente do tempo e atua contra micro-organismos Gram-positivos e alguns micro-organismos Gram-negativos.

O Betamox LA 150 mg/ml suspensão injetável (a seguir denominado Betamox LA) e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos são suspensões injetáveis contendo 150 mg de amoxicilina (na forma de tri-hidrato de amoxicilina) por 1 ml para utilização em bovinos, ovinos, suínos, caninos e felinos. A dose recomendada é 15 mg de amoxicilina por kg de peso corporal a repetir, se necessário, após 48 horas.

Nos termos do artigo 13.º, n.º 1, da Diretiva 2001/82/CE, foi apresentado um pedido de autorização de introdução no mercado de medicamento genérico, ao abrigo do procedimento descentralizado, para o medicamento veterinário Trymox LA 150 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, caninos e felinos, com o Reino Unido como Estado-Membro de referência (UK/V/0681/001/DC). O produto de referência na Europa é o Betamox LA que está autorizado em vários Estados-Membros da UE há décadas (p. ex., no Reino Unido desde 1986).

Com base na similaridade da formulação entre o produto de referência Betamox LA e o medicamento genérico Trymox LA 150 mg/ml suspensão injetável, o intervalo de segurança do produto de referência foi aplicado ao medicamento genérico. Não foram fornecidos dados de depleção de resíduos para o medicamento genérico. Considerando que o produto de referência e o medicamento genérico são qualitativa e quantitativamente similares no que respeita à substância ativa e aos excipientes, a bioequivalência foi aceite.

Durante a avaliação, o Estado-Membro de referência disponibilizou alguns resumos de dados de depleção de resíduos que serviram de base aos intervalos de segurança do produto de referência. Contudo, nesses estudos de depleção de resíduos, nenhum dos animais recebeu o volume de injeção máximo de 20 ml por local de injeção, tal como referido na informação do medicamento.

Durante o procedimento descentralizado, o Estado-Membro de referência analisou o intervalo de segurança do produto de referência e referiu que para a carne e as vísceras de todas as espécies, o fator de segurança aplicado de 10 % foi aumentado para 30 % para compensar o baixo peso corporal dos animais.

O volume de 20 ml por local de injeção conduz a uma dose 2 a 6 vezes mais elevada no local da injeção dos medicamentos veterinários comparativamente às doses testadas nos estudos de depleção de resíduos. Além disso, o medicamento é uma formulação oleosa que resulta numa reabsorção lenta e possível retenção dos resíduos nos locais de injeção. Adicionalmente, uma vez que a depleção no local da injeção é influenciada pela dose e pelo volume da injeção, uma dose mais elevada pode influenciar as reações no local da injeção (lesões tecidulares) e conduzir a alterações na razão superfície/massa e a uma alteração da depleção para uma cinética de ordem zero. Isto conduz tipicamente a uma reabsorção mais lenta a partir do local da injeção. A Alemanha considerou que a adição de um fator de segurança para ter em conta a dose/o volume mais elevados previstos no local da injeção não era, por conseguinte, adequada; e sem um limite do volume de injeção para os volumes abrangidos pelos estudos de depleção de resíduos, não é possível garantir a segurança dos consumidores.

Além disso, verificou-se que no caso do Betamox LA existiam diferenças entre os intervalos de segurança estabelecidos para bovinos, ovinos e suínos nos Estados-Membros. Por conseguinte, a Alemanha considerou que é necessário submeter a questão ao CVMP, no interesse da saúde animal e da proteção da segurança dos consumidores na União.

A Alemanha solicitou ao CVMP que revisse todos os dados disponíveis sobre a depleção de resíduos de Betamox LA 150 mg/ml suspensão injetável e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos, e que recomendasse intervalos de segurança adequados para bovinos, ovinos e suínos tratados. Foi também solicitado ao CVMP que considerasse a possibilidade de outras medidas de gestão dos riscos para os medicamentos veterinários em questão (por exemplo, limitar o volume de injeção por local de injeção).

2. Análise dos dados disponíveis

Composição qualitativa e quantitativa

Foram recebidas informações sobre a composição dos medicamentos em apreço. Tendo em conta a sua elevada similaridade, espera-se que todas as formulações apresentem o mesmo comportamento em relação à absorção no local da injeção. Consequentemente, o CVMP considerou que poderia ser aplicado um intervalo de segurança comum aos medicamentos veterinários abrangidos por este procedimento de consulta.

Dados de depleção de resíduos

Depleção de resíduos na carne e nas vísceras de bovinos

O conjunto de dados continha um projeto que consistia em três estudos de depleção de resíduos realizados em 1995, considerados apenas de interesse histórico e informativo, bem como um estudo recente realizado em 2019, que está em conformidade com as diretrizes atuais e foi utilizado para a determinação do intervalo de segurança.

Neste estudo de depleção de resíduos em conformidade com as boas práticas de laboratório (BPL), 20 bovinos de raça mista (10 machos e 10 fêmeas) entre 9-13 meses de idade e 269-371 kg de peso corporal foram distribuídos por cinco grupos de quatro animais (dois machos e duas fêmeas) por grupo. O Betamox LA foi administrado por injeção intramuscular no pescoço e na zona do uropígio na dose recomendada de 15 mg de amoxicilina por kg de peso corporal (isto é, 1 ml de produto por 10 kg de peso corporal) em duas ocasiões, com um intervalo de 48 horas. O volume máximo da dose foi de 15 ml por local de injeção, pelo que cada animal recebeu pelo menos duas injeções.

Os animais foram abatidos 6, 12, 18, 24 e 30 dias após a última administração intramuscular. Foram colhidas amostras de tecidos [músculo lombar, fígado, gordura perirrenal, rim e local da injeção (local da picada e área circundante)] que foram analisadas por um sistema validado de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa (LCMS/MS), com um limite inferior de quantificação (LIQ) de 20 ng/g para todos os tecidos.

Todas as amostras colhidas fora do local da injeção (músculo lombar, fígado, gordura perirrenal e rim), em todos os tempos de abate, continham concentrações de amoxicilina inferiores ao LIQ (20 ng/g). As amostras no local da injeção revelaram resíduos acima do limite máximo de resíduos (LMR) de 50 µg/kg no dia 6, 12, 18 e 24 após a administração; no dia 30, todos os níveis se encontravam abaixo do LMR.

O local da injeção foi considerado o tecido determinante para o cálculo do intervalo de segurança com concentrações de resíduos acima do LMR até ao dia 24 após a administração. Uma das amostras da área circundante, quer no dia 12 quer no dia 24, apresentava uma concentração de resíduos

significativamente mais elevada do que a amostra do local da picada. De acordo com a norma orientadora do CVMP sobre resíduos no local da injeção (EMEA/CVMP/542/2003)¹, nesses casos, o ponto não deve ser incluído nos cálculos estatísticos, podendo ser seguida uma abordagem alternativa. Com base nos dados globais disponíveis, o CVMP concluiu que deve ser utilizada a abordagem alternativa descrita na norma orientadora do CVMP sobre a determinação de intervalos de segurança para tecidos comestíveis (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)² e que deve ser adicionado um intervalo de segurança de 30 %, resultando num intervalo de segurança para a carne e as vísceras de bovinos de 39 dias.

Além disso, para administração intramuscular, o CVMP concluiu que o volume máximo de injeção por local de injeção em bovinos deve ser limitado a 15 ml (ou seja, o volume mais elevado testado).

Depleção de resíduos na carne e nas vísceras de ovinos

O conjunto de dados continha um projeto que consistia em três estudos de depleção de resíduos realizados em 1995, considerados apenas de interesse histórico e informativo, bem como um estudo recente realizado em 2019, que está em conformidade com as diretrizes atuais e foi utilizado para a determinação do intervalo de segurança.

Neste estudo de depleção de resíduos em conformidade com as BPL, 30 ovinos de raça mista (15 machos e 15 fêmeas) com cerca de 5 meses de idade e um peso corporal de 36,0-47,4 kg, foram distribuídos por cinco grupos de seis animais (três machos e três fêmeas) por grupo. O Betamox LA foi administrado por injeção intramuscular no pescoço e na zona do uropígio na dose recomendada de 15 mg de amoxicilina por kg de peso corporal (isto é, 1 ml de produto por 10 kg de peso corporal) em duas ocasiões, com um intervalo de 48 horas. O volume máximo da dose foi de 4 ml por local de injeção, pelo que cada animal recebeu pelo menos duas injeções.

Os animais foram abatidos 8, 16, 24, 32 e 40 dias após a última administração intramuscular. Foram colhidas amostras de tecidos [músculo lombar, fígado, gordura perirrenal e rim, local da injeção (local da picada e área circundante)], que foram analisadas utilizando um sistema de LCMS/MS validado, com um LIQ de 20 ng/g para todos os tecidos.

Todas as amostras fora do local da injeção (músculo lombar, fígado, gordura perirrenal e rim) e a amostra do local da injeção colhidas em todos os tempos de abate continham concentrações de amoxicilina inferiores ao LIQ (20 ng/g). As amostras no local da injeção revelaram resíduos acima do LMR nos dias 8 e 16 após a administração. A partir do dia 24, todas as concentrações de resíduos eram inferiores ao LMR.

O local da injeção foi considerado o tecido determinante para o cálculo do intervalo de segurança com concentrações de resíduos acima do LMR até ao dia 16 após a administração. Uma vez que não existem pontos temporais suficientes com valores de resíduos medidos, não se pode utilizar a abordagem estatística pelo que é aplicável a abordagem alternativa descrita na norma orientadora do CVMP acima referida (EMA/CVMP/SWP/735325/2012). Com base nos dados globais disponíveis, o CVMP concluiu que deve ser utilizada a abordagem alternativa e que deve ser adicionado um intervalo de segurança de 20 %, resultando num intervalo de segurança de 29 dias para a carne e as vísceras de ovinos.

Além disso, para administração intramuscular, o CVMP concluiu que o volume máximo de injeção por local de injeção em ovinos deve ser limitado a 4 ml (ou seja, o volume mais elevado testado).

Depleção de resíduos na carne e nas vísceras de suínos

¹ CVMP guideline on injection site residues (EMEA/CVMP/542/2003) – [link](#)

² CVMP guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues (EMA/CVMP/SWP/735325/2012 – Rev. 1) – [link](#)

O conjunto de dados continha um projeto que consistia em três estudos de depleção de resíduos realizados em 1995, considerados apenas de interesse histórico e informativo, bem como um estudo recente realizado em 2019, que está em conformidade com as diretrizes atuais e foi utilizado para a determinação do intervalo de segurança.

Neste estudo de depleção de resíduos em conformidade com as BPL, 30 suínos de raça mista (15 machos e 15 fêmeas) com cerca de 3 meses de idade e um peso corporal de 51,8-69,2 kg, foram distribuídos por cinco grupos de seis animais (três machos e três fêmeas) por grupo. O Betamox LA foi administrado por injeção intramuscular no pescoço e na zona do uropígio na dose recomendada de 15 mg de amoxicilina por kg de peso corporal (isto é, 1 ml de produto por 10 kg de peso corporal) em duas ocasiões, com um intervalo de 48 horas. O volume máximo da dose foi de 4 ml por local de injeção, pelo que cada animal recebeu pelo menos duas injeções.

Os animais foram abatidos 8, 16, 24, 32 e 40 dias após a última administração intramuscular. Foram colhidas amostras de tecidos [músculo lombar, fígado, gordura com pele, rim e local da injeção (local da picada e área circundante)], que foram analisadas utilizando um sistema de LCMS/MS validado, com um LIQ de 20 ng/g para todos os tecidos.

Para todas as amostras colhidas fora do local da injeção (músculo lombar, fígado, rim e gordura com pele), as concentrações de amoxicilina encontravam-se abaixo do LIQ (20 ng/g) em todos os pontos temporais. As amostras no local da injeção revelaram resíduos acima do LMR nos dias 8 e 16 após a administração. A partir do dia 24, todas as concentrações de resíduos eram inferiores ao LMR.

O local da injeção foi considerado o tecido determinante para o cálculo do intervalo de segurança com concentrações de resíduos acima do LMR até ao dia 16 após a administração. No entanto, no dia 8, três amostras da área circundante do local da injeção apresentavam concentrações de resíduos mais elevadas do que a amostra no local da picada correspondente e, no dia 24, duas amostras da área circundante apresentavam uma concentração de resíduos mais elevada do que a amostra no local da picada correspondente. De acordo com a norma orientadora do CVMP sobre resíduos no local da injeção (EMEA/CVMP/542/2003) acima referida, nesses casos, o ponto não deve ser incluído nos cálculos estatísticos, podendo ser seguida uma abordagem alternativa. Com base nos dados globais disponíveis, o CVMP concluiu que deve ser utilizada a abordagem alternativa descrita na norma orientadora do CVMP acima referida (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) e que deve ser adicionado um intervalo de segurança de 30 %, resultando num intervalo de segurança de 42 dias para a carne e as vísceras de suínos.

Além disso, para administração intramuscular, o CVMP concluiu que o volume máximo de injeção por local de injeção em suínos deve ser limitado a 4 ml (ou seja, o volume mais elevado testado).

Dados da depleção de resíduos no leite de bovinos

Foi fornecido um estudo de depleção de resíduos realizado em conformidade com as boas práticas de laboratório e de garantia da qualidade (BPL/GQ) em 1993, no qual foram usadas oito vacas de raça frísia com 3-8 anos de idade e um peso corporal entre 480-620 kg. O Betamox LA foi administrado por injeção intramuscular na dose de 15 mg de amoxicilina por kg de peso corporal (isto é, 1 ml de produto por 10 kg de peso corporal) em duas ocasiões, com um intervalo de 48 horas. O volume máximo da dose foi de 20 ml por local de injeção e foram utilizados 3-4 locais de injeção por animal. As vacas foram ordenhadas duas vezes por dia com um intervalo de 10-14 horas. Foram recolhidas amostras de leite da produção total de leite de cada animal ao longo de 5 dias, que foram analisadas através de um ensaio microbiológico com um limite de quantificação de 0,003 µg/ml.

As concentrações de resíduos estavam abaixo do limite de quantificação a partir do ponto temporal das 72 horas. Com base no método do tempo até à concentração segura (TTSC) descrito na nota de orientação do CVMP sobre a determinação do intervalo de segurança para o leite

(EMA/CVMP/473/1998)³, foi proposto um intervalo de segurança de 9 ordenhas, ou seja 108 horas (4,5 dias) para o leite de bovinos tratados.

Este estudo da depleção de resíduos no leite não foi conduzido em conformidade com a norma orientadora do CVMP acima referida (EMA/CVMP/473/1998). Foram usados apenas 8 animais e o limite de quantificação de 3 µg/kg é próximo do valor de LMR de 4 µg/kg. Contudo, a abordagem TTSC utilizada tem em consideração a incerteza devida ao pequeno tamanho da amostra, já que se baseia nos limites de tolerância (uma amostra mais pequena conduz a limites de tolerância maiores). Além disso, a abordagem TTSC usa apenas a informação que indica se as observações estão acima ou abaixo do LMR, não se baseando no valor exato da observação. Por conseguinte, a aproximação do limite de quantificação ao LMR não é considerada crítica nesta abordagem. Assim, um intervalo de segurança de 108 horas (4,5 dias) para o leite de bovinos foi considerado aceitável.

Depleção de resíduos em leite de ovinos

Não foram fornecidos dados sobre resíduos em leite de ovinos e foi proposta a inclusão de uma menção para excluir a utilização do produto em ovinos produtores de leite para consumo humano.

A norma orientadora do CVMP relativa aos requisitos de segurança e dados sobre resíduos para medicamentos veterinários destinados a usos menores ou espécies menores (MUMS)/mercado limitado (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)⁴ permite a extrapolação do intervalo de segurança do leite de uma espécie principal para uma espécie menor, ou seja, neste caso de leite de bovinos para leite de ovinos. Contudo, além da ausência de dados de depleção de resíduos específicos para o leite de ovinos relativos aos medicamentos veterinários abrangidos por este procedimento de consulta, não estão disponíveis nem dados farmacocinéticos nem dados de depleção de resíduos no relatório sumário do CVMP relativo aos LMR para a amoxicilina⁵ que permitam comparar a farmacocinética ou os resíduos entre as espécies. Por conseguinte, o CVMP concluiu que não era possível estabelecer um intervalo de segurança seguro para o leite de ovinos para os medicamentos veterinários abrangidos por este procedimento de consulta.

3. Avaliação da relação benefício-risco

Introdução

Foi solicitado ao CVMP que revisse todos os dados disponíveis relativos à depleção de resíduos para o medicamento veterinário Betamox LA 150 mg/ml suspensão injetável e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos, e que recomendasse intervalos de segurança (para o leite, a carne e as vísceras) de bovinos, ovinos e suínos tratados.

Avaliação dos benefícios

Apesar de a eficácia dos medicamentos em bovinos, ovinos e suínos não ter sido especificamente avaliada no âmbito deste procedimento de consulta, os medicamentos em avaliação são considerados eficazes.

Avaliação dos riscos

A qualidade, a segurança nas espécies-alvo, a segurança dos utilizadores e o risco ambiental relativos aos medicamentos veterinários em apreço não foram objeto de avaliação neste procedimento de consulta. Além disso, no que diz respeito aos medicamentos genéricos, a bioequivalência não foi

³ CVMP note for guidance on determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/1998) – [link](#)

⁴ CVMP guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) – [link](#)

⁵ CVMP MRL Summary report on penicillins – [link](#)

avaliada, uma vez que tal já havia sido feito no âmbito dos respetivos procedimentos de autorização de introdução no mercado.

Foi identificado um risco relativo à duração dos intervalos de segurança autorizados para bovinos, ovinos e suínos que, para alguns produtos, pode ser insuficiente para permitir que os resíduos de amoxicilina desçam abaixo dos respetivos LMR em tecidos comestíveis e leite, constituindo assim um risco para os consumidores.

Medidas de gestão ou mitigação de riscos

Com base nos dados disponíveis, foram estabelecidos intervalos de segurança revistos para Betamox LA 150 mg/ml suspensão injetável, nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos, após utilização intramuscular:

Bovinos

Carne e vísceras: 39 dias

Leite: 108 horas (4,5 dias)

Suínos

Carne e vísceras: 42 dias

Ovinos

Carne e vísceras: 29 dias

Leite: Não é autorizada a administração a ovinos produtores de leite destinado ao consumo humano

Não foram apresentados dados que sirvam de base a um intervalo de segurança após administração subcutânea ou qualquer outra via de administração. Por conseguinte, deve ser claramente indicado na informação do medicamento que está apenas aprovada a utilização intramuscular em espécies produtoras de alimentos.

Além disso, o volume máximo por local de injeção deve ser limitado a 15 ml em bovinos e a 4 ml em ovinos e suínos.

Estas medidas foram consideradas adequadas para garantir a segurança dos consumidores.

Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco

Após considerar os fundamentos para o procedimento de consulta e os dados disponíveis, o CVMP concluiu que os intervalos de segurança para bovinos, ovinos e suínos devem ser alterados conforme recomendado e que o volume máximo da injeção deve ser limitado para garantir a segurança dos consumidores.

A relação benefício-risco global para os medicamentos veterinários Betamox LA 150 mg/ml suspensão injetável e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos permanece positiva, sob reserva das alterações recomendadas na Informação do Medicamento.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que

- com base nos dados de depleção de resíduos disponíveis, o CVMP considerou que os intervalos de segurança para o leite, a carne e as vísceras derivados de bovinos, ovinos e suínos tratados devem ser alterados para garantir a segurança do consumidor;
- com base nos dados de depleção de resíduos disponíveis, o CVMP considerou que é necessário limitar os volumes de injeção;
- o CVMP considerou que a relação benefício-risco global para os medicamentos no âmbito deste procedimento permanece positiva, sob reserva das alterações na Informação do Medicamento;

o CVMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para o Betamox LA 150 mg/ml suspensão injetável e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos, como referido no Anexo I, para os quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Nos casos em que os bovinos, ovinos e/ou suínos já tenham sido aprovados como espécies-alvo, deve ser utilizado o texto seguinte relativo às espécies relevantes:

Resumo das Características do Medicamento

4.9 Posologia e via de administração

...

Bovinos, ovinos e suínos - Apenas por injeção intramuscular.

...

O volume da dose é equivalente a 1 ml por 10 kg de peso corporal. Se o volume da dose exceder 15 ml em bovinos e 4 ml em ovinos e suínos, deve ser dividido e injetado em dois ou mais locais.

...

4.11 Intervalo(s) de segurança

Bovinos:

Carne e vísceras: 39 dias

Leite: 108 horas (4,5 dias)

Suínos:

Carne e vísceras: 42 dias

Ovinos:

Carne e vísceras: 29 dias

Leite: Não autorizado para uso em ovinos destinados à produção de leite para consumo humano.

Rotulagem

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO
--

...

Bovinos, ovinos e suínos - Apenas por injeção intramuscular.

...

O volume da dose é equivalente a 1 ml por 10 kg de peso corporal. Se o volume da dose exceder 15 ml em bovinos e 4 ml em ovinos e suínos, deve ser dividido e injetado em dois ou mais locais

...

8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Bovinos:

Carne e vísceras: 39 dias

Leite: 108 horas (4,5 dias)

Suínos:

Carne e vísceras: 42 dias

Ovinos:

Carne e vísceras: 29 dias

Leite: Não autorizado para uso em ovinos destinados à produção de leite para consumo humano.

Folheto informativo

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

...

Bovinos, ovinos e suínos - Apenas por injeção intramuscular.

...

O volume da dose é equivalente a 1 ml por 10 kg de peso corporal. Se o volume da dose exceder 15 ml em bovinos e 4 ml em ovinos e suínos, deve ser dividido e injetado em dois ou mais locais.

...

10. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Bovinos:

Carne e vísceras: 39 dias

Leite: 108 horas (4,5 dias)

Suínos:

Carne e vísceras: 42 dias

Ovinos:

Carne e vísceras: 29 dias

Leite: Não autorizado para uso em ovinos destinados à produção de leite para consumo humano.