

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, ESPÉCIES ANIMAIS E DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS ENVOLVIDOS, ISLÂNDIA E NORUEGA

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação comercial	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie animal	Frequência	Dose recomendada	Intervalo de segurança (carne e leite)
Áustria	Pfizer Corp. Austria Seidengasse 33-35 1071 Viena Áustria	Dectomax 1% solução injectável para bovinos e ovinos	10 mg /ml	Solução injectável	Bovinos e ovinos Não destinado ao tratamento de animais cujo leite é produzido para consumo humano	Dose única	200 µg/kg peso vivo	Carne: Bovinos: 42 dias Ovinos: 40 dias
Bélgica	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	Dectomax	10 mg/ml	Solução injectável	Bovinos e ovinos	Dose única	200 µg/kg peso vivo	Carne: Bovinos: 42 dias Ovinos: 35 dias Leite: Bovinos: 60 dias Ovinos: 70 dias
Dinamarca	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dinamarca	Dectomax Vet DK MT NO 15721	10 mg/ml	Solução injectável	Bovinos Não utilizar em fêmeas cujo leite é produzido para consumo humano.	Dose única	200 µg/kg peso vivo	Carne: 45 dias Leite: Utilização não permitida no prazo mínimo de 60 dias antes do parto.
Finlândia	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlândia	Dectomax Vet	10 mg/ml	Solução injectável	Bovinos, renas, suínos Utilização não permitida em fêmeas lactantes cujo leite é produzido para consumo humano.	Dose única	Bovinos e renas: 200 µg/kg peso vivo Suínos: 300 µg/kg peso vivo	Carne: Bovinos e renas: 42 dias Suínos: 49 dias Leite: Intervalo de segurança do leite: 60 dias no caso das novilhas, das renas e outras fêmeas durante o período seco
França	Pfizer 23/25 Ave du docteur Lannelongue 75014 Paris França	Dectomax	10 mg/ml	Solução injectável	Bovinos e ovinos Utilização não permitida em vacas lactantes ou em fase de secagem, nem em ovelhas leiteiras	Dose única	Bovinos: 200 µg/kg peso vivo (apenas via subcutânea) Ovinos: 200 µg/kg peso vivo (via subcutânea ou intramuscular)	Carne: Bovinos: 42 dias Leite: utilização não permitida nos 60 dias que antecedem o parto. Ovinos: intramuscular.: 35 dias (via intramuscular), 56 dias (via subcutânea)
Alemanha	Pfizer GmbH Pfizerstrasse 1 76139 Karlsruhe Alemanha	Dectomax	10 mg/ml	Solução injectável	Bovinos e ovinos Utilização não permitida em fêmeas lactantes cujo leite é produzido para consumo humano.	Dose única	200 µg/kg peso vivo	Carne: Bovinos, ovinos: 60 dias

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação comercial	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie animal	Frequência	Dose recomendada	Intervalo de segurança (carne e leite)
Grécia	Pfizer Hellas Alketou 5 11633 Pagrati – Athina Grécia	Dectomax	10 mg/ml	Solução injectável	Ovinos Bovinos Não destinado à utilização em vacas leiteiras. Suínos	Dose única	Ovinos: 200 µg/kg peso vivo (via subcutânea. ou intramuscular) Bovinos: 200 µg/kg peso vivo (via subcutânea.) Suínos: 300 µg/kg peso vivo (via intramuscular)	Carne: Ovinos: 35 dias Bovinos: 42 dias Suínos: 49 dias Leite: Ovinos: Utilização não permitida em gado ovino leiteiro, incluindo ovelhas gestantes, nos 50 dias que antecedem o parto Bovinos: Utilização não permitida em vacas leiteiras não lactantes, incluindo novilhas leiteiras gestantes, nos 60 dias que antecedem o parto
Irlanda	Pfizer Ltd. Walton Oaks, Dorking Road Tadworth, Surrey KT20 7NT Inglaterra	Dectomax 1% Solução injectável	10 mg/ml	Solução injectável	Bovinos e ovinos	Dose única	Bovinos: 200 µg/kg peso vivo Ovinos: 300 µg/kg peso vivo	Carne: Bovinos: 63 dias Ovinos: 63 dias
Itália	Pfizer Italia SRL Via Valbondione 113 00188 Roma Itália	Dectomax 1%(doramec tina)	10 mg/ml	Solução injectável	Bovinos, ovinos e suínos Utilização não permitida em fêmeas cujo leite é produzido para consumo humano.	Dose única	Bovinos e ovinos 200 µg/kg peso vivo Suínos: 300 µg/kg peso vivo	Carne: Bovinos: 42 dias Ovinos: 35 dias Suínos: 37 dias
Luxemburgo	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	Dectomax	10 mg/ml	Injecção	Bovinos e ovinos Utilização não permitida em fêmeas cujo leite se destina ao consumo humano.	Dose única	Bovinos: 200 µg/kg peso vivo (via subcutânea) Ovinos: 300 µg/kg peso vivo (via subcutânea ou intramuscular)	Carne: Bovinos: 42 dias Ovinos: 35 dias Leite: Bovinos: Utilização não permitida em vacas leiteiras secas, incluindo novilhas gestantes, nos 60 dias que antecedem o parto Ovinos: Não utilizar nos 70 dias que antecedem o parto

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação comercial	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie animal	Frequência	Dose recomendada	Intervalo de segurança (carne e leite)
Países Baixos	Pfizer Animal Health B.V. PO Box 37 2900 AA CAPELLE AAN DEN IJSSEL Países Baixos	Dectomax (REG NL 9844) Prontax (REG NL 9884)	10 mg/ml	Solução injectável	Ovinos não lactantes (medicamentos de utilização autorizada também em suínos e bovinos)	Dose única, Repetida se os sinais de infecção por <i>P.ovis</i> persistirem passados 14 dias.	200 µg/kg peso vivo	Carne: Bovinos: 75 dias Ovinos: 70 dias Suínos: 77 dias Leite: Bovinos e ovinos: medicamento não destinado à utilização em gado ovino leiteiro
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park Edifício 10 2740-244 Porto Salvo Portugal	Dectomax solução injectável	10 mg/ml	Solução injectável	Bovinos, ovinos e suínos	Dose única	Bovinos e ovinos 200 µg/kg peso vivo Suínos: 300 µg/kg peso vivo	Carne: Bovinos: 42 dias. Ovinos: 35 dias Suínos: 56 dias Leite: Bovinos: Utilização não permitida em vacas lactantes, não utilizar nos 60 dias que antecedem o parto Ovinos: Utilização não permitida em gado ovino lactante, não utilizar nos 70 dias que antecedem o parto
Espanha	Pfizer Avda.De Europa, 20b Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas Espanha	Dectomax solução injectável	10 mg/ml	Solução injectável	Bovinos e ovinos	Dose única	200 µg/kg peso vivo	Carne: Bovinos: 42 dias Ovinos: 60 dias
Suécia	Pfizer AB Box 501 183 25 Täby Suécia	Dectomax vet	10 mg/ml	Solução injectável	Bovinos, ovinos, (renas)		Bovinos (e renas) 200 µg/kg peso vivo (subcutânea.) Ovinos: 200 µg/kg peso vivo (via subcutânea ou intramuscular)	Carne: Bovinos: 49 dias Ovinos: 45 dias (via intramuscular), 60 dias (via subcutânea) Renas: 42 dias Leite: Bovinos: Utilização não permitida em vacas lactantes, não utilizar nos 60 dias que antecedem o parto Ovinos: Utilização não permitida em gado ovino lactante, não utilizar nos 70 dias que antecedem o parto

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação comercial	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécie animal	Frequência	Dose recomendada	Intervalo de segurança (carne e leite)
Reino Unido	Pfizer Ltd Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ Reino Unido	Dectomax solução injectável para bovinos e ovinos	10 mg/ml	Solução injectável	Ovinos e bovinos Utilização não permitida em ovelhas ou vacas lactantes cujo leite é produzido para consumo humano		Ovinos: 300 µg/kg peso vivo Bovinos: 200 µg/kg peso vivo	Carne: Bovinos: 70 dias Ovinos: 56 dias Leite: Bovinos: Utilização não permitida em vacas leiteiras secas, incluindo novilhas gestantes, nos 60 dias que antecedem o parto
Islândia	Pfizer A/S Vestre Gade 18 2650 Hvidovre Dinamarca	Dextomax	1 %	Solução injectável	Bovinos especialmente machos castrados. Utilização não permitida em vacas lactantes cujo leite é produzido para consumo humano, mesmo durante o período seco Ovinos: Utilização não permitida em ovelhas leiteiras cujo leite é produzido para consumo humano. Utilização não permitida em ovelhas gestantes Suínos	Single dose	Bovinos: 200 µg/kg peso vivo (via subcutânea) Ovinos: 200 µg/kg peso vivo (via subcutânea ou intramuscular) Suínos: 300 µg/kg peso vivo Leitões < 16 kg: < 4 kg: 0,1 ml 5-7 kg: 0,2 ml 8-10 kg: 0,3 ml 11-13 kg: 0,4 ml 14-16 kg: 0,5 ml	Carne: Bovinos: 45 dias. Ovinos: 35 dias Leite: Bovinos: Não utilizar em fêmeas gestantes nos 60 dias que antecedem o parto. Ovinos: Utilização não permitida em ovelhas leiteiras no prazo mínimo de 70 dias antes do parto, sempre que o leite se destine ao consumo humano
Noruega	Pfizer As, Norway Orion Pharma As Animal Health P.O. Box 52 0508 Oslo Noruega	Dectomax	10 mg/ml	Solução injectável	Bovinos, ovinos, suínos, renas Utilização não permitida em vacas, ovelhas ou renas lactantes cujo leite seja produzido para consumo humano		Bovinos e renas: 200 µg/kg peso vivo Ovinos: 200 µg/kg peso vivo (via subcutânea, intramuscular ou), (Nematodirus 300 µg/kg peso vivo (via subcutânea, ou intramuscular) Suínos: 300 µg/kg peso vivo	Carne: Bovinos e renas: 42 dias Ovinos: 45 dias (via intramuscular), 60 dias (via subcutânea) - Nematodirus battus 55 dias (via intramuscular), 70 dias (via subcutânea) Suínos: 49 dias Leite: Bovinos: Utilização não permitida nos 60 dias que antecedem o parto. Ovinos: Utilização não permitida nos 70 dias que antecedem o parto.

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

1. Introdução e Antecedentes

A solução injectável Dectomax contém doramectina, um composto semi-sintético da família das avermectinas destinado ao tratamento de parasitas internos e externos de bovinos, ovinos, suínos e renas, com a excepção de animais em fase de lactação que produzam leite destinado ao consumo humano. O medicamento foi autorizado nos Estados-Membros da UE e nos Estados EEE/AECL indicados no Anexo I, na forma de solução injectável para administração por via intramuscular e/ou subcutânea. Os intervalos de segurança estabelecidos pelos diferentes Estados-Membros relativamente a tecidos comestíveis da espécie ovina divergem de forma significativa, entre os 35 e os 70 dias.

No dia 27 de Janeiro de 2004, o Reino Unido solicitou, de acordo com procedimento previsto no Artigo 34.º da Directiva 2001/82/CE do Conselho, o parecer do CVMP em relação às diferentes decisões tomadas pelas autoridades nacionais competentes relativamente aos intervalos de segurança para carne e vísceras estabelecidos durante os processos de atribuição das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos injectáveis Dectomax para utilização na espécie ovina.

O CVMP, durante a reunião que decorreu entre 10 e 12 de Fevereiro de 2004, iniciou um procedimento de consulta previsto no Artigo 34.º da Directiva 2001/82/CE do Conselho, relativamente às soluções injectáveis que contêm doramectina. As questões identificadas relacionavam-se com os intervalos de segurança e foram colocadas aos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado no dia 16 de Fevereiro de 2004. As respostas foram submetidas no dia 17 de Junho de 2004.

No dia 7 de Setembro de 2004, o CVMP adoptou um parecer recomendando um intervalo de segurança de 70 dias para as soluções injectáveis contendo doramectina para administração intramuscular em espécie ovina, em relação a carne e vísceras. Em relação à administração subcutânea na espécie ovina, o Comité concluiu que não era possível estabelecer um intervalo de segurança e consequentemente recomendou que as referências à administração por esta via sejam ser retiradas do resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo.

O representante dos titulares das autorizações de introdução no mercado notificou a EMEA, em 17 de Setembro de 2004, da sua intenção de recorrer contra o referido parecer.

O CVMP tinha já avaliado a doramectina em relação ao estabelecimento de limites máximos de resíduos (LMR), em conformidade com o Regulamento 2377/90 do Conselho. O CVMP estabeleceu uma dose diária aceitável (DDA) toxicológica de 0,5 µg/kg peso vivo (30 µg/pessoa) para a doramectina, tendo como base o nível sem efeitos tóxicos (NOEL) de 0,1 mg/kg peso vivo/dia estabelecido em relação à midríase observada num estudo toxicológico com a duração de 3 meses em cães de raça Beagle, ao qual aplicou um factor de segurança de 200.

A doramectina foi incluída no Anexo I do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho e estabeleceram-se os seguintes limites máximos de resíduos no que respeita à espécie ovina:

Músculo: 20 µg/kg

Gordura: 100 µg/kg

Fígado: 50 µg/kg

Rim: 30 µg/kg

2. Discussão

2.1 Estudos de depleção de resíduos

Em relação ao procedimento de consulta, o representante do titular da Autorização de Introdução no Mercado apresentou três estudos.

No primeiro estudo, trinta e duas ovelhas (grupo 2) receberam uma injeção intramuscular de doramectina numa dose de 300 µg/kg peso vivo em 2 ocasiões separadas por um intervalo de 7 dias. Quatro ovelhas (grupo 3) receberam uma dose única de doramectina por injeção intramuscular, numa dose de 300 µg/kg peso vivo, no dia 0 do estudo. As 4 ovelhas restantes (grupo 1) foram utilizadas como controlo não tratado. Os animais do grupo 2 foram sacrificados (2 machos e 2 fêmeas por cada ponto temporal do ensaio) aos dias 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 e 56 após o segundo tratamento. Os animais do grupo 3 foram sacrificados no dia 35 após o tratamento. Foram retirados de cada um dos animais sacrificados o fígado, os rins, o local da injeção, bem como amostras da gordura e do músculo esquelético. A concentração de doramectina nos vários tecidos foi determinada nas amostras de tecidos em duplicado (quatro no caso das amostras do local da injeção) através de um

procedimento de HPLC validado [limite de detecção de 0,5 µg/kg, limite de quantificação de 2,5 µg/kg (5 µg/kg na gordura)].

Nos animais do grupo 2, que receberam duas doses, o local da injeção apresentou os níveis mais elevados de resíduos, seguido pelo fígado e pela gordura. Nos locais da injeção, as concentrações de doramectina foram respectivamente de 709 a 5731 µg/kg aos 7 dias, 326 a 4144 µg/kg aos 14 dias, 96,3 a 1381 µg/kg aos 21 dias, 40,1 a 754 µg/kg aos 28 dias, 4,88 a 119 µg/kg aos 35 dias, 24,4 a 185 µg/kg aos 42 dias, menos do que 2,5 a 94,3 aos 49 dias e menos do que 2,5 a 31,5 µg/kg aos 56 dias.

No grupo 3, os animais que receberam uma dose única, após 35 dias os resíduos médios encontravam-se todos abaixo dos 10 µg/kg no fígado (2,56 a 7,72 µg/kg), no rim (menos do que 2,5 a 2,58 µg/kg), na gordura (menos do que 2,5 a 17,4 µg/kg) e no músculo esquelético (menos do que 2,5 a 4,89). Os resíduos no local da injeção no único ponto temporal avaliado variaram entre 67,3 e 144 µg/kg. A comparação dos dados dos grupos 2 e 3 indicaram que a administração da segunda dose não afectou o perfil de depleção no tecido comestível relativamente a intervalos de segurança de aproximadamente 35 dias.

No segundo estudo, vinte ovelhas receberam uma injeção subcutânea de doramectina marcada com ³H radioactivo, numa dose de 300 µg/kg. Outros 2 animais foram utilizados como controlos não tratados. Grupos de 4 ovelhas (2 machos e 2 fêmeas) foram sacrificados respectivamente nos dias 14, 35, 42, 49 e 56 após o tratamento. Foram retirados de cada um dos animais sacrificados o fígado, os rins, o local da injeção, a gordura e o músculo esquelético. As amostras de tecido foram homogeneizadas e a concentração de doramectina foi determinada numa subamostra única através de um método de análise de HPLC validado (limite de detecção de 0,5 µg/kg, limite de quantificação de 2,5 µg/kg).

As concentrações mais elevadas de doramectina no fígado, no músculo e na gordura foram observadas aos 14 dias (os valores médios foram: fígado, $38,8 \pm 14,5$ µg/kg; rim, $12,3 \pm 7,4$ µg/kg; músculo esquelético, $9,8 \pm 4,6$ µg/kg e gordura, $62,2 \pm 25,6$ µg/kg). Em todos os outros pontos temporais, as concentrações de doramectina no fígado, nos rins e no músculo esquelético eram iguais ou inferiores ao limite de quantificação. Na gordura, os resíduos encontravam-se abaixo dos 8 µg/kg em todos os restantes pontos temporais. As concentrações de doramectina no tecido do local da injeção foram muito variáveis, tendo o valor médio permanecido acima do LMR em todos os pontos temporais de sacrifício (629 ± 829 µg/kg aos 14 dias, 108 ± 101 µg/kg aos 35 dias, $25,5 \pm 42,4$ µg/kg aos 42 dias, 103 ± 101 µg/kg aos 49 dias e 112 ± 106 µg/kg aos 56 dias).

O terceiro estudo resultou de uma nova análise dos tecidos do local da injeção do segundo estudo, e deveu-se à grande variabilidade dos resultados obtidos. Após uma nova homogeneização extensiva do tecido restante do local da injeção (38-204 g), analisaram-se quatro subamostras de 2,5 g por animal, por forma a determinar os níveis de doramectina. Apesar da nova homogeneização extensiva e do número mais elevado de subamostras analisadas, os resultados permaneceram extremamente variáveis, tendo-se obtido valores médios que excediam o LMR em todos os pontos temporais ($1866,8 \pm 1725,9$ µg/kg aos 14 dias, $267 \pm 283,1$ µg/kg aos 35 dias, $81,8 \pm 60,1$ µg/kg aos 42 dias, $261,4 \pm 302,6$ µg/kg aos 49 dias e $82,8 \pm 66,4$ µg/kg aos 56 dias).

2.2 Cálculo dos intervalos de segurança

Os intervalos de segurança basearam-se em cálculos estatísticos dos resíduos no local da injeção em relação ao LMR do músculo, tal como recomendado no documento de trabalho sobre resíduos no local de injeção (III/5933//94-EN). Esta abordagem oferece o grau mais elevado de segurança na protecção do consumidor.

Relativamente ao primeiro estudo, o cálculo estatístico do intervalo de segurança no local da injeção após injeção intramuscular, de acordo com EMEA/CVMP/036/95-FINAL, resulta num intervalo de segurança de 70 dias (arredondamento para semanas completas).

Nem o segundo nem o terceiro estudos são adequados para determinar um intervalo de segurança após administração subcutânea. Calculou-se um intervalo de segurança de 182 dias, porém, na opinião do CVMP, esta abordagem não é sustentável uma vez que não existem estudos com tempos de sacrifício que possam confirmar esta previsão e que a extrapolação a partir dos valores da concentração dos

resíduos nas amostras do local da injeção para prever um intervalo de segurança adequado é difícil. Uma abordagem simplificada aos resíduos no local da injeção não é possível, uma vez que estes se encontravam acima do LMR de 20 µg/kg na maioria das amostras avaliadas no último período em que os animais foram sacrificados (56 dias).

3. Conclusões e recomendações

O documento de trabalho do CVMP sobre resíduos no local de injeção (III/5933/94-EN) recomenda que o local da injeção e os seus resíduos sejam tratados como músculo «normal» quando um dos tecidos-alvo é o músculo. O intervalo de segurança deverá basear-se na depleção do resíduo para valores abaixo do LMR no local da injeção. Apenas nos casos em que o músculo não é um tecido-alvo, não existindo por isso um LMR para o músculo, se deverá encarar uma abordagem de dose diária aceitável (DDA).

O Comité, após ter analisado a questão tal como consta do relatório de avaliação em apêndice, recomenda que o intervalo de segurança de soluções injectáveis contendo doramectina para administração intramuscular na espécie ovina seja de 70 dias, em relação a carne e vísceras. Apesar de uma dose mais baixa de 200 µg/kg peso vivo se encontrar também indicada em vários Estados-Membros, em conjunto com a dose mais elevada de 300 µg/kg peso vivo, não foram fornecidos dados relativos a esta dose mais reduzida. Por conseguinte, a recomendação de um intervalo de segurança de 70 dias deve aplicar-se a ambas as doses.

No que respeita à administração subcutânea de doramectina, os estudos avaliados não forneceram dados fiáveis a partir dos quais se pudesse determinar um valor válido. Com base nos dados disponíveis, não foi possível determinar um intervalo de segurança em relação à injeção subcutânea de doramectina, pelo que as referências à administração por esta via deverão ser retiradas do resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo.