

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES COMERCIAIS, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, ESPÉCIES ANIMAIS E TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS E NA NORUEGA

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação comercial	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécies animais
Áustria	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon França	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Solução	Uso tópico	Bovinos
Bélgica	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Bélgica	EPRINEX POUR-ON	5 mg/ml	Solução para uso externo	Uso tópico	Bovinos incluindo vacas em lactação
Dinamarca	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Sandringham Avenue Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Reino Unido	Eprinex Vet	5 mg/ml	Solução para unção continua	Uso tópico	Bovinos
Finlândia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon França	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Solução para unção continua	Uso tópico	Bovinos
França	Merial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon França	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Solução cutânea	Uso tópico	Bovinos
Alemanha	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Alemanha	Eprinex Pour-on	0,5 g/100 ml	Solução	Uso tópico	Bovinos
Irlanda	Merial Animal Health Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Reino Unido	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0,5 % p/v	Solução para unção continua	Uso tópico	Bovinos de carne e de leite incluindo vacas em lactação

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação comercial	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécies animais
Itália	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Italy	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Solução para uso externo	Uso tópico	Bovinos de carne e de leite (incluindo vacas em lactação)
Luxemburgo	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgium	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Solução para uso externo	Uso tópico	Bovinos incluindo vacas em lactação
Países Baixos	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Países Baixos	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033	5 mg/ml	Solução	Uso tópico	Bovinos
Portugal	Mérial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Portugal	Eprinex Pour-On	5 mg/ml	Solução para unção contínua	Uso tópico	Bovinos
Espanha	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Espanha	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Solução	Uso tópico	Bovinos incluindo vacas leiteiras
Suíça	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon França	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Solução para unção contínua	Uso tópico	Bovinos lactantes e não lactantes
Reino Unido	Merial Animal Health Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow Essex CM19 5TG Reino Unido	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0,5% p/v	Solução para unção contínua	Uso tópico	Bovinos de carne e de leite incluindo vacas em lactação
Noruega	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon França	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Solução cutânea	Uso tópico	Bovinos incluindo vacas em lactação

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

1. Introdução e antecedentes

Os produtos Eprinex unção contínua contêm eprinomectina, um composto semi-sintético da família das avermectinas destinado ao tratamento dos parasitas internos e externos em bovinos, incluindo vacas em lactação. O produto está autorizado na União Europeia (todos os Estados-Membros, à excepção da Grécia) e na Noruega sob a forma de solução para unção contínua para uso tópico. O intervalo de segurança estabelecido para os tecidos comestíveis pelos diferentes Estados-Membros diverge significativamente, situando-se entre os 0 e 21 dias. Para o leite, foi estabelecido um intervalo de segurança de 0 dias por todos os Estados-Membros.

Em 18 de Junho de 2003, a Alemanha solicitou ao CVMP a emissão de um parecer ao abrigo do artigo 34.º da Directiva 2001/82/CE do Conselho sobre as decisões divergentes das autoridades nacionais competentes relativamente ao intervalo de segurança para a carne e as vísceras aquando da concessão da autorização de introdução no mercado dos produtos Eprinex para unção contínua.

O CVMP, na sua reunião realizada em 23 de Julho de 2003, decidiu iniciar o procedimento previsto no artigo 34.º da Directiva 2001/82/CE do Conselho relativamente aos produtos Eprinex para unção contínua contendo eprinomectina. As questões levantadas referiam-se ao intervalo de segurança. foram remetida aos titulares das autorizações de introdução no mercado em 28 de Julho de 2003. As respostas foram submetidas em 25 de Novembro de 2003.

A CVMP tinha já avaliado a eprinomectina em relação à fixação aos estabelecimento dos limites máximos de resíduos (LMR) em conformidade com o Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho, tendo estabelecido uma dose diária aceitável toxicológica de 5 µ/kg de peso corporal (300µg/pessoa) para a eprinomectina, com base numa dose sem efeito observável (NOEL) de 1,0 mg/kg de peso corporal/dia para a midríase e a degeneração neuronal focal do sistema nervoso observadas num estudo de toxicidade com a duração de 53 semanas em cães da raça beagle e aplicando um factor de segurança de 200.

A eprinomectina foi incluída no Anexo I do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho, tendo sido fixados os seguintes limites máximos de resíduos para a espécie bovina:

Músculo: 50 µg/kg

Tecido adiposo: 250 µg/kg

Fígado: 1500 µg/kg

Rim: 300 µg/kg

Leite: 20 µg/kg

2. Discussão

2.1 Estudos de depleção de resíduos

Para o procedimento previsto no artigo 34.º da Directiva 2001/82/CE do Conselho, foram submetidos a apreciação um estudo de depleção de resíduos em bovinos utilizando marcadores radioactivos e três estudos sem marcadores radioactivos. Todos os estudos foram conduzidos de acordo com as directrizes de BPL, utilizando a formulação tal como comercializada em todos os Estados-Membros relevantes e na Noruega, na dosagem correcta. Em todos os estudos, apenas se colheram amostras da gordura peri-renal, não se tendo procedido à determinação da concentração de resíduos no tecido adiposo do local de aplicação. Isto, contudo, não é considerado um obstáculo ao estabelecimento de um intervalo de segurança adequado.

No estudo em que foram utilizados marcadores radioactivos, 14 bezerras (machos e fêmeas), com idades compreendidas entre os 8 e 10 meses, foram medicados topicamente com uma dose única de 0,5 mg/kg de peso corporal de eprinomectina marcada em [5-3]H. Os animais foram abatidos 7, 14, 21 e 28 dias após o tratamento, em grupos de três. Colheram-se amostras de tecido a partir do músculo, da gordura peri-renal, do fígado, dos rins e do músculo do local da aplicação. As concentrações do resíduo marcador foram determinadas recorrendo a um método validado de HPLC com detecção por fluorescência, com um limite de detecção de 1 µg/kg e um limite de quantificação de 2 µg/kg.

A concentração de resíduos mostrou-se inferior aos valores do LMR em todos os locais analisados. Contudo, os animais foram apenas abatidos ao fim de períodos de espera de 7 ou mais dias, pelo que não se pode excluir a possibilidade de o LMR ter sido excedido em momentos anteriores. As concentrações de resíduos no músculo do local de aplicação revelaram uma variação muito significativa, tendo a mais alta concentração sido detectada numa amostra ao fim de 28 dias, o período mais longo deste estudo. As concentrações neste local apresentaram-se mais elevadas do que no músculo (num factor de cerca de 3-4).

Num estudo sem marcadores radioactivos, 17 bovinos machos castrados e 17 bovinos fêmeas, com idades compreendidas entre os 17 e os 20 meses, foram medicados topicamente com eprinomectina numa dose única

de 0,5 mg/kg de peso corporal. Os animais foram abatidos 10, 17, 24, 34, 44 e 55 dias após o tratamento, em grupos de cinco. Dois animais controlo não tratados foram abatidos no dia anterior ao tratamento e outros dois 23 dias após o tratamento. Colheram-se amostras de tecido a partir do músculo, da gordura peri-renal, do fígado, do rim e do músculo do local de aplicação. As concentrações dos resíduos marcadores foram determinadas recorrendo a um método validado de HPLC com detecção por fluorescência, com um limite de detecção de 1 µg/kg e um limite de quantificação de 2 µg/kg.

A concentração de resíduos mostrou-se inferior aos valores do LMR em todos os locais analisados. Contudo, os animais foram apenas abatidos ao fim de períodos de espera de 10 ou mais dias, pelo que não se pode excluir a possibilidade do LMR ter sido excedido em momentos anteriores.

Num segundo estudo sem marcadores radioactivos, 14 bovinos machos castrados e 13 bovinos fêmeas, com idades compreendidas entre os 12 e os 19 meses, foram medicados topicamente com eprinomectina numa dose única de 0,5 mg/kg peso corporal. Os animais foram abatidos 0,5, 1, 3, 5 e 7 dias após o tratamento, em grupos de cinco. Dois animais controlo não tratados foram abatidos dois dias antes do tratamento. Colheram-se amostras de tecido a partir do músculo, da gordura peri-renal, do fígado, do rim e do músculo do local de aplicação. As concentrações dos resíduos marcadores foram determinadas recorrendo a um método validado de HPLC com detecção por fluorescência, com um limite de detecção de 1 µg/kg e um limite de quantificação de 2 µg/kg.

As concentrações de resíduos atingiram o seu nível máximo ao fim de 3 dias, registando seguidamente um decréscimo, e não excederam o LMR em nenhum momento.

Num terceiro estudo sem marcadores radioactivos, 12 vitelos machos alimentados a leite, com idades compreendidas entre as 11 e as 13 semanas, foram medicados topicamente com eprinomectina numa dose única de 0,5 mg/kg peso corporal. Os animais foram abatidos 1, 3, 7 e 14 dias após o tratamento, em grupos de três. Um animal controlo não tratado foi abatido imediatamente antes do tratamento e outro ao fim de 14 dias. Colheram-se amostras de tecido a partir do músculo, da gordura peri-renal, do fígado, do rim e do músculo do local de aplicação. As concentrações dos resíduos marcadores foram determinadas recorrendo a um método validado de HPLC com detecção por fluorescência, com um limite de detecção de 1 µg/kg e um limite de quantificação de 2 µg/kg.

Os níveis plasmáticos e de resíduos apresentaram-se mais elevados nos vitelos alimentados a leite do que nos bovinos adultos, demorando mais tempo a atingir um nível máximo. As concentrações máximas de resíduos nos tecidos foram atingidas ao fim de 7 dias. As concentrações de resíduos nos tecidos excederam o LMR ao fim de 1 dia (no tecido adiposo e na carne) e ao fim de 7 dias (no fígado, tecido adiposo e músculo), mas evidenciaram valores inferiores ao LMR no 14º dia após o tratamento. As concentrações de resíduos neste estudo revelaram uma variação muito significativa.

2.2 Cálculo dos intervalos de segurança

Os quatro estudos foram considerados relevantes para a determinação de um intervalo de segurança. O intervalo de segurança foi calculado recorrendo à abordagem estatística ou à abordagem alternativa, conforme o método mais adequado, de acordo com as linhas directrizes do CVMP sobre a abordagem a adoptar com vista à harmonização do intervalo de segurança (EMEA/CVMP/036/95). Os dados permitiram a utilização da abordagem estatística em três dos estudos. Calculou-se um intervalo de segurança de 15 dias para 2 dos estudos e de 3 dias para o terceiro, com base na depleção ao nível do fígado. No 4º estudo, o método estatístico não pôde ser aplicado, devido à grande variabilidade do conjunto de dados. Neste estudo, a abordagem alternativa resultou num intervalo de segurança de 14 dias, acrescido de uma margem de segurança, com base na depleção ao nível do fígado, tecido adiposo e músculo. Com esta abordagem, obtiveram-se intervalos de segurança de 7 dias, acrescidos de uma margem de segurança para o 1º estudo, de 10 dias, acrescidos de uma margem de segurança para o 2º estudo e de 0,5, acrescidos de uma margem de segurança dias para o 3º estudo. Globalmente, considera-se adequado um intervalo de segurança de 15 dias para assegurar uma depleção de resíduos a um nível inferior ao LMR.

3. Conclusões e recomendações

Com base nos resultados dos quatro diferentes estudos de depleção de resíduos conduzidos em bovinos adultos, bem como em vitelos, o intervalo de segurança mais longo relativamente à carne e vísceras é de 15 dias (com base na abordagem estatística) ou 14 dias, acrescido de uma margem de segurança (com base na abordagem alternativa). Por conseguinte, o CPMV recomenda o estabelecimento de um intervalo de segurança de 15 dias para a carne e vísceras, relativamente a todas as autorizações de introdução no mercado de soluções para unção contínua contendo eprinomectina para uso tópico na espécie bovina, conhecidas pelo nome de Eprinex ou variações deste nome, tal como referido no Anexo I. O intervalo de segurança para o leite de 0 dias, estabelecido em todos os Estados-Membros relevantes, permanece inalterado.