

## **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**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titulares das autorizações de introdução no mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Áustria	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstrasse 105 b 06406 Bernburg/Saale Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bélgica	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Duitsland	Stresnil 40 mg/ml	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bulgária	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injectable solution	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bulgária	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Croácia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titulares das autorizações de introdução no mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Chipre	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil, 40mg/mL ενέσιμο διάλυμα για χοίρους	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
República Checa	Elanco GmbH Heinz Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
República Checa	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekční roztok pro prasata	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Dinamarca	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Estónia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Finlândia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
França	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titulares das autorizações de introdução no mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Alemanha	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Azaporc 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Alemanha	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Alemanha	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Grécia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str.4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil ενέσιμο διάλυμα 40 mg/ml	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Grécia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Hungria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oldatos injekció sertéseknék A.U.V.	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Hungria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titulares das autorizações de introdução no mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Islândia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Irlanda	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Irlanda	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Itália	Eli Lilly Italia S.P.A. Via Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy	Stresnil 40 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Azaperona	40 mg/ml	Soluções injetáveis	Suínos	Via intramuscular
Itália	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Letónia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Letónia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titulares das autorizações de introdução no mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Lituânia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Lituânia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulëms	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Países Baixos	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Países Baixos	Kernfarm B.V. De Corridor 14D 3621 ZB Breukelen The Netherlands	Stresnil 40 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Noruega	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet. 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Polónia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Polónia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titulares das autorizações de introdução no mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Portugal	Ecuphar Veterinaria S.L.U Avenida Río de Janeiro, 60-66, planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40mg/ml solução injetável para suínos	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Portugal	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Roménia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Roménia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Eslováquia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Stresnil 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Eslováquia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml injekčný roztok pre ošípané	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Eslovénia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titulares das autorizações de introdução no mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Espanha	Ecuphar Veterinaria S.L.U. Avda. Rio de Janeiro, 60-66 planta 13 08016 Barcelona Spain	Stresnil 40 mg/ml solución inyectable para porcino	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Suécia	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Separon vet.	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Reino Unido	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL United Kingdom	Stresnil 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Reino Unido	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Sedanol 40 mg/ml solution for injection for pigs	Azaperona	40 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

## **Anexo II**

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

# **Resumo da avaliação científica de Stresnil 40 mg/ml solução injetável para suínos e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos (ver Anexo I)**

## **1. Introdução**

Os medicamentos veterinários Stresnil 40 mg/ml solução injetável para suínos e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos são soluções injetáveis que contêm 40 mg de azaperona por ml. A azaperona é um sedativo neuroléptico, utilizado para o tratamento do comportamento agressivo, controlo da agressividade das porcas, prevenção do stress, problemas em obstetrícia, como pré-medicação em anestesia local ou geral e para o tratamento paliativo da distrofia muscular enzoótica em suínos.

A azaperona, na forma de solução injetável, é administrada a suínos através de uma única injeção intramuscular, em doses recomendadas que variam de 0,4 a 2 mg de azaperona por kg de peso corporal (pc).

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 Sedanol 40 mg/ml solução injetável para suínos, com a Alemanha como Estado-Membro de referência (DE/V/0300/001/DC). O medicamento de referência é o Stresnil Injektionslösung für Schweine (a seguir denominado «Stresnil»), comercializado pela Lilly Deutschland GmbH e autorizado na Alemanha desde 1979.

Tendo revisto os dados disponíveis sobre resíduos para o medicamento de referência «Stresnil» e devido à presença de resíduos no tecido do local de injeção acima do LMR estabelecido no último ponto temporal de abate (7 dias após a administração), a Alemanha e alguns outros Estados-Membros não conseguiram confirmar que o intervalo de segurança autorizado de 9 dias é seguro para o consumidor. Não foram disponibilizados à Alemanha outros dados relativos à depleção de resíduos para estabelecer um intervalo de segurança seguro cientificamente justificado.

Além disso, a Alemanha observou que, no que respeita ao Stresnil e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos, os Estados-Membros da UE/EEE estabeleceram intervalos de segurança diferentes para a carne e as vísceras de suínos, ou seja, entre sete e dezoito dias.

A Alemanha considerou que é do interesse da proteção da segurança dos consumidores na União rever a adequação dos intervalos de segurança para a carne e as vísceras de suínos e remeteu a questão para o Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP).

Por conseguinte, em 17 de setembro de 2019, a Alemanha iniciou um procedimento nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE, para o Stresnil 40 mg/ml solução injetável para suínos e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos. Foi solicitado ao CVMP que revisse todos os dados disponíveis relativos à depleção de resíduos e que recomendasse intervalos de segurança para a carne e as vísceras derivadas de suínos tratados.

## **2. Análise dos dados disponíveis**

### **Composição qualitativa e quantitativa**

Foram fornecidas informações sobre a composição dos medicamentos em apreço e a composição qualitativa e quantitativa da substância ativa dos medicamentos em questão é semelhante. Além disso, a composição dos excipientes pode ser considerada essencialmente semelhante.

No geral, sendo as formulações muito semelhantes e o facto de se destinarem a ser administradas na mesma dosagem, o CVMP considerou que todos os medicamentos apresentam uma absorção similar a partir do local de injeção e concluiu que poderia ser aplicado um intervalo de segurança comum aos medicamentos veterinários abrangidos por este procedimento de consulta.

### **Depleção de resíduos em suínos**

Foram disponibilizados ao Comité quatro estudos de depleção de resíduos em suínos. Três estudos foram realizados com o Stresnil 40 mg/ml, todos em conformidade com as boas práticas laboratoriais (BPL). Um estudo foi realizado com uma solução que continha azaperona radiomarcada.

Além disso, foram fornecidos alguns dados da literatura, incluindo relatórios de LMR.

#### *Estudo 1*

Foi apresentado um estudo de depleção de resíduos em suínos, em conformidade com as BPL, realizado em 2004 com trinta animais (15 machos castrados e 15 fêmeas), com um peso corporal no início do estudo entre 26,7–40,4 kg, que foram atribuídos a um de cinco grupos de ensaio, cada um composto por 6 animais. Foi administrada aos animais uma única injeção intramuscular de Stresnil na dose máxima recomendada de 2 mg de azaperona por kg pc. Os animais utilizados eram mais pequenos do que o recomendado na VICH GL48 (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)<sup>1</sup>, o que não abrange a população animal-alvo total, resultando em pequenos volumes de injeção que variaram entre 1,3 e 2,0 ml.

Foram obtidas amostras de tecidos (fígado, rim, músculo, pele/gordura em proporções naturais e local de injeção) para análise 1, 3, 5, 7 e 14 dias após a administração (n = 6 animais em cada ponto temporal, número igual de machos e fêmeas). Os pesos das amostras estavam em conformidade com as recomendações da VICH GL 48<sup>1</sup>. No entanto, foram apenas recolhidas amostras principais do local de injeção, não tendo sido recolhidas amostras do tecido circundante.

Os resíduos foram quantificados utilizando um método de cromatografia líquida-espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS) com um limite de quantificação (LOQ) de 0,025 mg/kg para todos os tecidos e ambas as substâncias, ou seja, azaperona e azaperol. As concentrações de resíduos acima do LMR (100 µg/kg) foram medidas apenas na pele/gordura (em proporções naturais) no dia 1 após a administração e no local de injeção no dia 1, 3 e 7 após a administração.

Por conseguinte, tendo em conta que apenas foi recolhida uma amostra principal para o local de injeção e nenhuma amostra do tecido circundante, e dado que os animais utilizados eram mais pequenos do que o recomendado na VICH GL48<sup>1</sup> (que não abrange a população animal-alvo total, resultando em pequenos volumes de injeção (1,3-2,0 ml), o Comité considerou que os resultados deste estudo estão associados a algumas incertezas não definidas com potencial impacto na determinação do intervalo de segurança.

#### *Estudo 2*

Foi fornecido outro estudo de depleção de resíduos em conformidade com as BPL, realizado em 1992 com o medicamento veterinário Stresnil em questão.

No total, foram incluídos neste estudo doze machos castrados e doze fêmeas de suínos da raça Landrace Belga. Foram divididos vinte suínos em 5 grupos (com dois machos e duas fêmeas cada) e receberam uma injeção intramuscular no pescoço da substância de ensaio (formulação comercial de Stresnil contendo 40 mg de azaperona por ml) na dose máxima recomendada de 2 mg de azaperona por kg pc (os volumes de injeção variaram entre 4–4,8 ml). Os restantes quatro animais não

---

<sup>1</sup> VICH topic GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) – [link](#)

receberam qualquer substância de ensaio e serviram de controlo (um destes animais foi abatido no primeiro dia do estudo). O peso dos animais situava-se entre 86–96 kg para os machos e entre 79–86 kg para as fêmeas.

Foram recolhidas amostras de tecidos (250 g de músculo do presunto, 100 g de gordura subcutânea, 100 g de pele, 100 g de banha, fígado inteiro, ambos os rins e o local de injeção [10 cm de diâmetro e 6 cm de profundidade, 317–510 g] aos 1, 2, 3, 5 e 7 dias após a administração. As amostras foram armazenadas a uma temperatura inferior a -20 °C até à análise.

Foi utilizado um método HPLC-UV (243 nm) validado e o LOQ validado foi comunicado como sendo de 25 µg/kg para a azaperona e o azaperol para todos os tecidos.

O resíduo marcador encontrava-se abaixo do LMR (100 µg/kg) dois dias após a administração em todos os tecidos, à exceção do local de injeção. Nas amostras do local de injeção existe ainda um valor acima do LMR no último ponto temporal de amostragem (7 dias após a administração).

O Comité considerou que, com base nos resultados deste estudo, é possível concluir que o tecido do local de injeção representa o tecido que determina o intervalo de segurança e que é necessária uma restrição do volume máximo de injeção. No entanto, dado que no tecido do local de injeção ainda existe um valor acima do LMR no último ponto temporal de amostragem (7 dias após a administração), não é possível determinar a partir deste estudo um intervalo de segurança fiável para a carne e as vísceras.

### *Estudo 3*

No terceiro estudo de depleção de resíduos fornecido, em conformidade com as boas práticas laboratoriais, a formulação autorizada de Stresnil foi testada juntamente com uma formulação experimental. Apenas a depleção de resíduos do Stresnil tal como comercializado é considerada relevante para este procedimento de consulta, pelo que apenas esses resultados são descritos a seguir. O estudo foi comunicado em 1999 com trinta animais.

Para o estudo da formulação comercial do «Stresnil», apenas 12 suínos foram selecionados em 30 animais (que pesavam entre 20–30 kg à chegada). Doze suínos machos castrados da raça Landrace Belga receberam uma injeção intramuscular no pescoço, na dose máxima recomendada de 2 mg de azaperona por kg pc (correspondente a 1 ml de Stresnil por 20 kg pc).

Foram recolhidas amostras de tecidos (≈ 250 g de músculo do presunto, 100 g de pele/gordura, o fígado inteiro, ambos os rins e o local de injeção [cilindro com 10 cm de diâmetro e 6 cm de profundidade]) aos 7, 14 e 21 dias após a administração (n = 4 suínos por ponto temporal), e armazenadas a uma temperatura igual ou inferior a -18 °C até à análise.

As amostras foram analisadas relativamente à azaperona e ao seu metabolito azaperol utilizando um método HPLC-UV validado e o LOQ para ambos os analitos em todas as matrizes foi de 25 µg/kg.

Verificaram-se valores acima dos LMR (100 µg/kg) apenas numa amostra do local de injeção 7 dias após a administração.

Os animais incluídos neste estudo apresentavam um peso corporal muito baixo (ou seja, os suínos, por conseguinte, receberam apenas um volume de injeção baixo), o que não abrange a população animal-alvo. Os pesos dos suínos no momento da administração do medicamento não estão descritos de forma clara no estudo (os pesos são mencionados apenas na chegada, ou seja, 20–30 kg) e, por conseguinte, não é claro quais foram os volumes reais do medicamento administrados no local de injeção. O calendário exato dos trabalhos, especialmente na fase animal, não está descrito no estudo e não foram recolhidas amostras de tecido circundante do local de injeção.

Em conclusão, o CVMP considerou que as incertezas acima mencionadas devem ser consideradas para a determinação do intervalo de segurança.

#### *Estudo 4*

Num estudo radiomarcado realizado em 1976, foram injetados oito suínos (peso corporal de 15–25 kg) com 4 mg/kg de <sup>3</sup>H azaperona.

Foram recolhidas amostras de tecidos (fígado, rim, músculo, pele, gordura e local de injeção) 2, 24, 48 e 72 horas após a administração, e submetidas a uma análise de «natureza do resíduo», bem como a uma análise de «resíduos radioativos totais».

As amostras do local de injeção tinham aproximadamente 2 x 2 x 10 cm. As amostras foram submetidas a combustão e a radioatividade total foi determinada em µg/g (ppm), bem como em percentagem da dose administrada. Os tecidos com as concentrações mais elevadas de azaperona e azaperol foram o local de injeção e o fígado.

Este estudo bastante antigo não está em conformidade com as diretrizes atuais. Foi realizado com uma formulação radioativa de azaperona e apenas dois animais foram abatidos por ponto temporal. Além disso, o item de ensaio foi administrado numa dose superior à recomendada, mas o volume de injeção foi relativamente baixo devido ao baixo peso corporal dos animais. Por conseguinte, o CVMP considera que este estudo não é relevante para a determinação do intervalo de segurança.

#### *Determinação do intervalo de segurança*

No global, a partir de todos os dados relativos à depleção de resíduos fornecidos, é possível concluir que o local de injeção é o tecido que determina cálculo do intervalo de segurança. O CVMP concluiu que a abordagem estatística não pode ser utilizada para estimar um intervalo de segurança a partir dos estudos fornecidos. De acordo com a diretriz do CVMP relativa à determinação dos intervalos de segurança para os tecidos comestíveis (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)<sup>2</sup>, os pontos temporais de abate com mais de metade dos valores abaixo do LOQ devem ser suprimidos da avaliação estatística. Ao fazê-lo, os conjuntos de dados fornecidos não podem ser avaliados utilizando a abordagem estatística.

O Comité concordou em utilizar a abordagem alternativa, em conformidade com a diretriz do CVMP relativa à determinação dos intervalos de segurança para os tecidos comestíveis<sup>2</sup>, juntamente com uma margem de segurança de aproximadamente 30 %, para contabilizar todas as incertezas nos estudos fornecidos (por ex., apenas amostras principais recolhidas, animais com baixo peso corporal). A margem de segurança também é considerada necessária, uma vez que a dose diária admissível (DDA) de azaperona se baseia num *endpoint* farmacológico (por ex. agudo). Esta abordagem resultaria num intervalo de segurança de 18 dias (primeiro ponto temporal com todos os valores abaixo do LMR (dia 14 + margem de segurança de aproximadamente 30 %)).

Além disso, o CVMP considera necessária uma limitação do volume máximo de injeção por local de injeção. O titular da AIM propôs uma restrição para 5 ml, embora o estudo com os volumes de injeção mais elevados (realizado em 1992) abranja apenas volumes de 4–4,8 ml. O CVMP considerou que esta ligeira derivação é aceitável, uma vez que o intervalo de tempo entre o último ponto temporal com valores acima do LMR (7 dias após a administração) e o próximo ponto temporal de abate (14 dias após a administração) fornece uma margem de segurança adicional.

---

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

### 3. Avaliação da relação benefício-risco

#### Introdução

Foi solicitado ao CVMP que revisse todos os dados de resíduos disponíveis para o medicamento veterinário Stresnil 40 mg/ml solução injetável para suínos e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos e que recomendasse intervalos de segurança adequados para a carne e as vísceras derivadas de suínos tratados.

#### Avaliação dos benefícios

Apesar de a eficácia dos medicamentos em suínos não ter sido especificamente avaliada no âmbito deste procedimento de consulta, os medicamentos em avaliação são considerados eficazes em suínos devido aos seus efeitos sedativos. As doses recomendadas para as diferentes indicações variam entre 0,4 e 2 mg de azaperona por kg pc.

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

A azaperona foi anteriormente avaliada pelo CVMP<sup>3</sup> a fim de estabelecer LMR. A DDA foi derivada de um nível farmacológico agudo sem efeito (NOEL) de 0,08 mg/kg pc e de um fator de segurança de 100, correspondente a uma DDA de 0,8 µg/kg pc (equivalente a 48 µg para uma pessoa com 60 kg). Uma vez que esta DDA é definida com base na atividade farmacológica, aplica-se apenas aos componentes farmacologicamente ativos (isto é, a azaperona e o metabolito azaperol).

O resíduo marcador é a soma de azaperona e azaperol. Os LMR para a soma de azaperona e azaperol são de 100 µg/kg em todos os tecidos (músculo, pele/gordura, fígado e rim). Estes LMR resultarão, teoricamente, numa ingestão diária de 50 µg. Uma vez que esta ingestão é largamente sobrestimada (com base no pior cenário de que a atividade farmacológica do azaperol é igual à da azaperona), é compatível com a DDA de 48 µg para uma pessoa com 60 kg.

Foi identificado um risco relativo à duração dos intervalos de segurança autorizados para a carne e as vísceras de suínos. Para alguns medicamentos veterinários, o intervalo de segurança autorizado pode ser insuficiente para permitir que os resíduos da soma de azaperona e azaperol caiam abaixo dos respetivos LMR nos tecidos comestíveis, colocando, assim, um risco para os consumidores após a ingestão oral de tecidos do local de injeção derivados de suínos tratados com estes medicamentos.

#### Medidas de gestão ou mitigação dos riscos

De modo a garantir a segurança dos consumidores de alimentos e produtos alimentares derivados de animais tratados com estes medicamentos veterinários, o CVMP considerou que o intervalo de segurança para a carne e as vísceras de suínos tratados com Stresnil 40 mg/ml solução injetável para suínos e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos deve ser alterado.

Com base nos dados relativos à depleção de resíduos em suínos, foi estabelecido para todos os medicamentos um intervalo de segurança para a carne e as vísceras de suínos de 18 dias e uma limitação do volume máximo de injeção a 5 ml por local de injeção. Este intervalo de segurança e a

---

<sup>3</sup> EMA MRL Summary report for azaperone (EMA/MRL/300/97-FINAL) - [link](#)

restrição do volume máximo de injeção por local de injeção são considerados adequados para garantir a segurança dos consumidores.

### **Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco**

Tendo considerado os fundamentos deste procedimento de consulta e os dados disponíveis, o CVMP concluiu que os intervalos de segurança para a carne e as vísceras derivadas de suínos tratados com os medicamentos em questão devem ser alterados conforme recomendado e que é igualmente necessária uma limitação do volume máximo de injeção por local de injeção para garantir a segurança dos consumidores.

A relação benefício-risco global para os medicamentos veterinários Stresnil 40 mg/ml solução injetável para suínos 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 a carne e as vísceras derivadas de suínos tratados devem ser alterados e que é igualmente necessária uma limitação do volume máximo de injeção por local de injeção para garantir a segurança dos consumidores;
- o CVMP considerou que a relação benefício-risco global para os medicamentos veterinários 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 Stresnil 40 mg/ml solução injetável para suínos 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**

## Resumo das Características do Medicamento

### 4.9 Posologia e via de administração

Não administrar mais de 5 ml por local de injeção.

### 4.11 Intervalo(s) de segurança

Carne e vísceras: 18 dias.

## Rotulagem

<b>7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO</b>
--

Não administrar mais de 5 ml por local de injeção.

<b>8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA</b>
-------------------------------------

Carne e vísceras: 18 dias.

## Folheto informativo

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

Não administrar mais de 5 ml por local de injeção.

### 10. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: 18 dias.