

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, CONCENTRAÇÕES,
ESPÉCIES-ALVO, FREQUÊNCIAS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, DOSES
RECOMENDADAS, INTERVALOS DE SEGURANÇA E TITULARES DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS
ABRANGIDOS PELO PROCEDIMENTO**

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	Concentração	Espécies-alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada	Intervalo de segurança (carne e leite)
República Checa	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex França	Suramox 15% LA	Suspensão injectável	150 mg/ml	Bovinos, suíños	Duas injecções intramusculares com um intervalo de 48 horas	15 mg de amoxicilina/kg pv (equivalente a 1 ml/10 kg)	Carne e vísceras: Bovinos: 58 dias Suíños: 35 dias Leite: 2,5 dias
Espanha ¹	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex França	Stabox 15% LA	Suspensão injectável	150 mg/ml	Bovinos, suíños	Duas injecções intramusculares com um intervalo de 48 horas	15 mg de amoxicilina/kg pv (equivalente a 1 ml/10 kg)	Carne e vísceras: Bovinos: 58 dias Suíños: 35 dias Leite: 2,5 dias
Itália	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 6516 Carros Cedex França	Stabox 15% LA	Suspensão injectável	150 mg/ml	Bovinos, suíños	Duas injecções intramusculares com um intervalo de 48 horas	15 mg de amoxicilina/kg pv (equivalente a 1 ml/10 kg)	Carne e vísceras: Bovinos: 58 dias Suíños: 35 dias Leite: 2,5 dias
França ²	Virbac S.A. 1ere Avenue 2056 M Lid 06516 Carros Cedex França	Suramox 15% LA	Suspensão injectável	150 mg/ml	Bovinos, suíños	Duas injecções intramusculares com um intervalo de 48 horas	15 mg de amoxicilina/kg pv (equivalente a 1 ml/10 kg)	Carne e vísceras: Bovinos: 58 dias Suíños: 35 dias Leite: 2,5 dias

¹ Autorização de Introdução no Mercado pendente

² Estado-Membro de referência para o Procedimento de Reconhecimento Mútuo

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A SUSPENSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO SURAMOX 15% LA³

1. Introdução

O Suramox 15% LA contém amoxicilina, que é um antibiótico beta lactâmico pertencente ao grupo das penicilinas.

A amoxicilina foi anteriormente avaliada pelo CVMP, em conjunto com outras penicilinas, para estabelecer limites máximos de resíduos (LMR). No entanto, não se estabeleceu uma dose diária admissível (DDA) relativamente às penicilinas. A benzilpenicilina foi avaliada pelo Comité Misto FAO/OMS de Peritos em Aditivos Alimentares (JECFA) na sua 36.^a reunião em 1990. Reviram-se vários casos de reacções alérgicas em seres humanos na sequência da ingestão de alimentos contendo resíduos de penicilina. Notificações de casos subsequentes, que não foram disponibilizadas ao JECFA, tinham também sido relatadas na literatura publicada. Tornou-se evidente que os resíduos de penicilina têm causado reacções alérgicas nos consumidores, tendo algumas destas reacções sido graves.

No estabelecimento de limites máximos de resíduos (LMR) relativamente às penicilinas, o CVMP adoptou a mesma abordagem que o Comité Misto FAO/OMS de Peritos em Aditivos Alimentares (JECFA). Perante a informação de casos de reacções alérgicas a doses muito baixas, o JECFA recomendou que o consumo diário de benzilpenicilina a partir dos alimentos fosse mantido ao nível mais baixo praticável, e em qualquer dos casos, abaixo de 30 µg do medicamento original por pessoa. O CVMP estabeleceu um LMR de forma a manter a ingestão a partir de todos os alimentos abaixo deste limiar de 30 µg. Assim, o LMR estabelecido pelo CVMP relativamente à benzilpenicilina foi de 50 µg/kg para os tecidos comestíveis.

Com base neste valor, os LMR para a amoxicilina e outras penicilinas foram propostos pelo CVMP, estando actualmente a amoxicilina incluída no Anexo I do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho, de acordo com a tabela seguinte:

Substância farmacologicamente activa	Resíduo marcador	Espécie animal	LMR	Tecido-alvo	Observações
Amoxicilina	Amoxicilina	Todas as espécies produtoras de alimentos	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Músculo Tecido adiposo Fígado Rim Leite	

2. Avaliação dos estudos de depleção de resíduos inicialmente apresentados

Para o procedimento de consulta, o titular da AIM apresentou um estudo de resíduos em bovinos e um estudo em suínos.

No estudo realizado em bovinos, dez machos e dez fêmeas (peso vivo: 184 ± 24 kg) receberam duas injecções intramusculares de Suramox 15% LA na dose de 15 mg/kg pv (1 ml por 10 kg). A primeira injecção foi administrada nos músculos do lado esquerdo do pescoço; a segunda injecção foi administrada 48 horas mais tarde do lado direito do pescoço. Os volumes da injecção variaram entre 15,0 e 25,9 ml. Grupos de 4 animais (2 machos e 2 fêmeas) foram abatidos nos dias 1, 7, 14, 21 e 36 após a última injecção. No momento do abate, o local da primeira injecção (pescoço esquerdo) foi recolhido para avaliação da tolerância local. Adicionalmente, retiraram-se amostras de músculo (amostra mista do músculo do quarto posterior e anterior), gordura (amostra mista de gordura

³ Ou denominações associadas, tal como referido no Anexo I

perirrenal/omental), o fígado total, ambos os rins e o local da injecção final (pescoço direito) (dimensões aproximadas de 10 cm de diâmetro e 6 cm de profundidade). As amostras foram refrigeradas, homogeneizadas e armazenadas a -80°C até à data da análise, 4 a 6 meses mais tarde (a estabilidade do armazenamento foi confirmada). Todas as amostras foram analisadas quanto à concentração de amoxicilina através de um método HPLC-UV, com um limite reivindicado de quantificação de 25 µg/kg relativamente a todos os tecidos.

Os locais da injecção apresentaram as concentrações mais elevadas de resíduos, seguidos pelo rim. Nos locais da injecção, as concentrações de amoxicilina foram de 5 822 a 14 9831 µg/kg no dia 1, abaixo do limite de quantificação a 2 1724 µg/kg no dia 7, abaixo do limite de quantificação a 1 651 µg/kg no dia 14, abaixo do limite de quantificação a 472 µg/kg no dia 21 e abaixo do limite de quantificação a 162 µg/kg no dia 36.

Nos suíños, dez machos e dez fêmeas (peso vivo 42 ± 7 kg) receberam duas injecções intramusculares de Suramox 15% LA a uma dose de 15 mg/kg pv (1 ml por 10 kg). A primeira injecção foi administrada nos músculos do lado esquerdo do pescoço; a segunda injecção foi administrada 48 horas mais tarde do lado direito do pescoço. Os volumes da injecção variaram entre 2,88 e 5,52 ml. Grupos de 4 animais (2 machos e 2 fêmeas) foram abatidos nos dias 1, 7, 14, 21 e 27 após a última injecção. No momento do abate, o local da primeira injecção (pescoço esquerdo) foi recolhido para avaliação da tolerância local. Adicionalmente, retiraram-se amostras de músculo (amostra mista do músculo do quarto posterior e anterior), pele+gordura em proporções naturais, o fígado total, ambos os rins e o local da injecção final (pescoço direito) (dimensões aproximadas de 10 cm de diâmetro e 6 cm de profundidade). As amostras foram refrigeradas, homogeneizadas e armazenadas a -80°C até à data da análise, 4 a 6 meses mais tarde (a estabilidade do armazenamento foi confirmada). Todas as amostras foram analisadas quanto à concentração de amoxicilina através de um método HPLC-UV (HPLC-fluorescência no caso do fígado), com um limite reivindicado de quantificação de 25 µg/kg relativamente a todos os tecidos.

Os locais da injecção apresentaram as concentrações mais elevadas de resíduos, seguidos pelo rim. No entanto, o perfil de depleção de resíduos no rim indicou um perfil não regular. Nos locais da injecção, as concentrações de amoxicilina foram 14 209 a 10 9535 µg/kg no dia 1, 358 a 5 429 µg/kg no dia 7, 182 a 2 816 µg/kg no dia 14, abaixo do limite de quantificação a 211 µg/kg no dia 21 e abaixo do limite de quantificação a 38 µg/kg no dia 27. No rim, as concentrações de amoxicilina foram 5 446 a 9896 µg/kg no dia 1, 45 a 811 µg/kg no dia 7, abaixo do limite de quantificação no dia 14, abaixo do limite de concentração a 180 µg/kg no dia 21 e abaixo do limite de quantificação a 62 µg/kg no dia 27.

2.1 Cálculo dos intervalos de segurança do Suramox 15% LA

O titular da AIM forneceu inicialmente dados de resíduos em bovinos e suíños utilizando o produto em análise na dose de tratamento recomendada. Os dados gerados por estes estudos, não permitirem, porém, nessa fase, o estabelecimento de intervalos de segurança no caso de bovinos e suíños ao nível desejável de fiabilidade.

Nos bovinos, o local da injecção foi o tecido utilizado para determinar o intervalo de segurança. As concentrações de resíduos de amoxicilina nos locais da injecção ainda se encontravam acima do LMR no último ponto de abate. Nenhuma das abordagens possíveis pôde ser aplicada aos dados fornecidos, quer a estatística (extrapolação alargada) quer a abordagem alternativa (valores acima do LMR no último ponto temporal), pelo que não foi possível estabelecer um intervalo de segurança de acordo com a “Nota orientativa: Abordagem para a harmonização de intervalos de segurança” (EMEA/CVMP/036/95-FINAL). Além disso, os dados foram derivados de animais pesando aproximadamente 200 kg e que receberam apenas uma injecção por dose administrada, o que não é necessariamente representativo de animais mais pesados que requerem injecções múltiplas. Além disso, o método analítico para a determinação dos resíduos não foi suficientemente validado.

No caso dos suíños de 40-50 kg foi possível determinar um intervalo de segurança de 35 dias com base nos resíduos no local da injecção. No entanto, os resíduos no rim apresentaram um perfil de depleção irregular e concentrações ainda acima do LMR no último ponto de abate. Desta forma, o rim foi considerado o tecido determinante do intervalo de segurança. Os dados disponíveis não permitiram estabelecer um intervalo de segurança fiável, com base nos resíduos no rim, tanto pela abordagem estatística como pelo método alternativo.

3. Revisão do parecer

No âmbito dos fundamentos detalhados para a reanálise do parecer, o titular da AIM referiu que três de um total de oito amostras de rim com concentrações de amoxicilina superiores ao LMR, 21 e 27 dias após a última administração, devem ser consideradas artefactos devido ao perfil cinético anómalo de depleção de resíduos.

Apesar de o achado das concentrações da amoxicilina acima dos LMR em dois pontos temporais após o aparente resultado claro aos 14 dias poder ser um artefacto, poderia também ser argumentado que foram os resultados aos 14 dias que demonstraram não ser fiáveis. Considerando que o estudo respeitou as boas práticas de laboratório (BPL), o CVMP não pode simplesmente rejeitar os resultados em questão, sobretudo porque foi detectado um total de três amostras ‘positivas’.

O titular da AIM referiu ainda que o método usado não foi, provavelmente, robusto o suficiente e citou uma publicação recente que refere a necessidade de etapas de desproteinização para melhorar a recuperação do método. Pressupondo que o titular da AIM tem uma posição científica válida e, logo, que o método deveria ter incluído uma etapa adicional de limpeza para melhorar a recuperação, a fraqueza deste argumento prendeu-se com o facto de, neste caso, todas as amostras de resultados poderem ser subavaliadas. Além do mais, o método fornecido foi validado num intervalo usando amostras fortalecidas. Na medida em que os dados de validação são abrangidos por especificações aceites, o CVMP não pôde concordar com o facto de ser apropriado rejeitar simplesmente os achados acima do LMR e considerá-los artefactos.

Por fim, o titular da AIM referiu que o método fluorimétrico usado tinha capacidade para detectar resíduos de produtos de degradação da amoxicilina e, consequentemente, as concentrações comunicadas poderiam ter sido sobreestimadas. Na medida em que foi usado um método validado com controlos apropriados, o CVMP não considerou adequado invalidar o método e, simultaneamente, defender a sua validade para todos os outros resultados.

4. Avaliação de novos dados na sequência do pedido da Comissão Europeia para reavaliação do parecer

Um novo estudo de resíduos em bovinos, e dois estudos complementares de resíduos em suínos, que cumprem com as BPL, sobre os foram apresentados durante o procedimento para a reavaliação do parecer.

Dezasseis bovinos foram abatidos 7, 14, 46 e 57 dias após o tratamento com o Suramox. Os resíduos presentes no músculo, gordura, fígado e rim situaram-se abaixo dos LMR em todos os pontos temporais. Os resíduos nos locais da injeção foram elevados e ainda até 5 vezes acima do LMR muscular no último ponto temporal.

Dezasseis suínos foram abatidos 7, 14, 21 e 27 dias após o tratamento com o Suramox. Os resíduos presentes no músculo, gordura e fígado situaram-se abaixo dos LMR em todos os pontos temporais. Os resíduos no rim variaram entre abaixo do limite de quantificação e 150 µg/kg aos 7 dias e situaram-se abaixo do limite de quantificação nos pontos temporais posteriores. Os resíduos nos locais da injeção foram elevados e ainda até 5 vezes acima do LMR muscular no último ponto temporal.

Num estudo complementar, foram abatidos oito suínos aos 30 e 36 dias após o tratamento com o Suramox. Apenas os resíduos nos locais da injeção foram analisados. Os resultados comunicados indicaram valores de resíduos abaixo do LMR muscular em todos os pontos temporais, à excepção de 1 animal no último ponto temporal, que apresentou uma concentração 6 vezes acima do LMR muscular. O resultado de um animal aos 30 dias não foi comunicado.

5. Estabelecimento do intervalo de segurança após a avaliação de todos os estudos disponíveis sobre resíduos em suínos e bovinos

Na sequência da apresentação do novo estudo sobre resíduos em bovinos, o titular da AIM propôs um intervalo de segurança de 96 dias com base no método estatístico. Ao fornecer explicações orais ao Comité sobre os novos dados apresentados, o titular da AIM concordou, no entanto, não ser possível determinar intervalos de segurança para bovinos com base nos dados disponíveis.

O CVMP concluiu que o método estatístico não podia ser utilizado com base nos dados do novo estudo fornecido. Também não se poderia utilizar um método alternativo porque as concentrações de resíduos no local da injecção no último ponto temporal foram até 5 vezes o LMR para o músculo.

Na sequência da apresentação dos novos estudos sobre resíduos em suíños, o titular da AIM propôs um intervalo de segurança de 38 dias com base nos dois estudos fornecidos.

O CVMP constatou que, ao calcular o intervalo de segurança, o titular da AIM excluiu duas observações aberrantes. O CVMP concluiu que tal não foi cientificamente justificado. Nem o método estatístico nem o método alternativo poderiam ser utilizados dado que, no último ponto temporal, os resíduos no local da injecção foram até 6 vezes o LMR para o músculo.

Com base no estudo original de depleção de resíduos nos suíños, o CVMP concluiu que o rim foi o tecido limitador para o estabelecimento de um intervalo de segurança. Contudo, ao tomar também em consideração os dois novos estudos de depleção de resíduos em suíños, o CVMP conclui que a totalidade dos dados indica que a depleção de resíduos no local da injecção determinará o intervalo de segurança.

Consequentemente, não foi possível recomendar intervalos de segurança para bovinos e suíños.

FUNDAMENTOS PARA A SUSPENSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Considerando que:

- o CVMP teve em conta a consulta efectuada nos termos do artigo 35.º da Directiva 2001/82/CE no interesse da Comunidade relativamente à segurança dos consumidores para autorizações nacionais de introdução no mercado para o Suramox 15% LA ou denominações associadas referidas no Anexo I;
- o CVMP avaliou as informações fornecidas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado em resposta à lista de perguntas acordadas pelo CVMP, a argumentação fornecida pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado para sustentar o pedido de reanálise do parecer e os novos dados sobre resíduos disponibilizados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado durante a reavaliação do parecer solicitada pela Comissão Europeia;
- o CVMP concluiu que, com base nos dados de depleção de resíduos fornecidos relativamente à depleção de resíduos da amoxicilina administrada por injecção, não foi possível estabelecer um intervalo de segurança nos bovinos e nos suíños dado que:
 - o nos bovinos, a concentração de resíduos no local da injecção ainda se encontrava acima do LMR no último ponto de abate;
 - o nos suíños, a concentração de resíduos no rim ainda se encontrava acima do LMR no último ponto de abate;
- o CVMP, tendo analisado os dados fornecidos, concluiu que os intervalos de segurança actualmente determinados para bovinos e suíños são inadequados para assegurar que os alimentos obtidos a partir dos animais tratados não contêm resíduos que possam constituir um perigo para a saúde do consumidor;

o CVMP recomenda a suspensão das autorizações de introdução no mercado do Suramox 15% LA ou denominações associadas, tal como referido no Anexo I, apresentando como suspensão injectável para suíños e bovinos.

Para ponderar o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado, seriam necessários dados sobre pontos temporais mais tardios que permitissem estabelecer intervalos de segurança para a carne e vísceras tanto dos bovinos como dos suíños.

De forma a assegurar uma conclusão harmonizada no estabelecimento dos intervalos de segurança, recomenda-se vivamente que quaisquer novos estudos de depleção de resíduos concebidos para o levantamento das suspensões das autorizações de introdução no mercado sejam submetidos ao CVMP para avaliação.