

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, SÍLY, ZPŮSOBU PODÁNÍ, DRUHŮ ZVÍŘAT A
DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V PŘÍSLUŠNÝCH ČLENSKÝCH STÁTECH,
NA ISLANDU A V NORSKU**

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Obchodní název výrobku	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Frekvence	Doporučená dávka	Ochranná lhůta (maso a mléko)
Rakousko	Pfizer Corp. Austria Seidengasse 33-35 1071 Wien Rakousko	Dectomax 1% Injektions- lösung für Rinder und Schafe	10 mg /ml	Injekční roztok	Dobytěk a ovce Neléčit zvířata, produkující mléko pro lidskou spotřebu	Jedna dávka	200 µg/kg bw	Maso: Dobytěk: 42 dnů Ovce: 40 dnů
Belgie	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgie	Dectomax	10 mg/ml	Injekční roztok	Dobytěk a ovce	Jedna dávka	200 µg/kg bw	Maso: Dobytěk: 42 dnů Ovce: 35 dnů Mléko: Dobytěk: 60 dnů Ovce: 70 dnů
Dánsko	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Dectomax Vet DK MT NO 15721	10 mg/ml	Injekční roztok	Dobytěk Nepoužívat u dobytka, produkujícího mléko pro lidskou spotřebu.	Jedna dávka	200 µg/kg bw	Maso: 45 dnů Mléko: Nepoužívat déle než do 60 dne před očekávaným otelením.
Finsko	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finsko	Dectomax Vet	10 mg/ml	Injekční roztok	Dobytěk, sobi, prasata Není povoleno používat u zvířat, produkujících mléko pro lidskou spotřebu v období laktace.	Jedna dávka	Dobytěk a sobi: 200 µg / kg bw Prase: 300 µg / kg bw	Maso: Dobytěk a sob: 42 dnů Prase: 49 dnů Mléko: Doba stažení pro 60 dnů pro jalovice, soby a zvířata v období bez mléka.
Francie	Pfizer 23/25 Ave du docteur Lannelongue 75014 Paris Francie	Dectomax	10 mg/ml	Injekční roztok	Dobytěk a ovce Nepoužívat u dojnic v období laktace nebo vysychání, a nepoužívat u mléčných ovcí.	Jedna dávka	Dobytěk: 200 µg/kg bw (pouze sc) Ovce: 200 µg/kg bw (sc či im)	Maso: Dobytěk: 42 dnů Ovce: 35 dnů (im cestou), 56 dnů (sc cestou)
Německo	Pfizer GmbH Pfizerstrasse 1 76139 Karlsruhe Německo	Dectomax	10 mg/ml	Injekční roztok	Dobytěk a ovce Není povoleno používat u zvířat, produkujících mléko pro lidskou spotřebu v období laktace	Jedna dávka	200 µg/kg bw	Maso: Dobytěk, ovce: 60 dnů

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Obchodní název výrobku	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Frekvence	Doporučená dávka	Ochranná lhůta (maso a mléko)
Řecko	Pfizer Hellas Alketou 5 11633 Pagrati – Athina Řecko	Dectomax	10 mg/ml	Injekční roztok	Ovce Dobytěk Nepoužívat u dojnic. Prasata	Jedna dávka	Ovce: 200 µg/kg bw (sc, im) Dobytěk: 200 µg/kg bw (sc) Prasata: 300 µg/kg bw (im)	Maso: Ovce: 35 dnů Dobytěk: 42 dnů Prasata: 49 dnů Mléko: Ovce: Nepoužívat u mléčných ovcí, včetně březích ovcí do 50 dnů před březostí Dobytěk: Nepoužívat u dojnic mimo období laktace, včetně březích mléčných jalovic do 60 dnů před porodem
Irsko	Pfizer Ltd. Walton Oaks, Dorking Road Tadworth, Surrey KT20 7NT Anglie	Dectomax 1% Injectable solution	10 mg/ml	Injekční roztok	Dobytěk a ovce	Jedna dávka	Dobytěk: 200 µg/kg bw Ovce: 300 µg/kg bw	Maso Dobytěk: 63 dnů Ovce: 63 dnů
Itálie	Pfizer Italia SRL Via Valbondione 113 00188 Roma Itálie	Dectomax 1% (doramectin)	10 mg/ml	Injekční roztok	Dobytěk, ovce a prasata Použití není povoleno u dobytka, produkujícího mléko pro lidskou spotřebu	Jedna dávka	Dobytěk a ovce: 200 µg/kg bw Prasata: 300 µg/kg bw	Maso: Dobytěk: 42 dnů Ovce: 35 dnů Prasata: 37 dnů
Lucembursko	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	Dectomax	10 mg/ml	Injection	Dobytěk a ovce Nepoužívat u dobytka, produkujícího mléko pro lidskou spotřebu. Nepoužívat u ovcí, produkujících mléko pro lidskou spotřebu	Jedna dávka	Dobytěk: 200 µg/kg bw (sc) Ovce: 300 µg/kg bw (sc či im)	Maso: Dobytěk: 42 dnů Ovce: 35 dnů Mléko: Dobytěk: Nepoužívat u suchých dojnic, včetně březích mléčných jalovic do 60 dnů před otelením Ovce: Nepoužívat posledních 70 dnů před porodem

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Obchodní název výrobku	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Frekvence	Doporučená dávka	Ochranná lhůta (maso a mléko)
Nizozemsko	Pfizer Animal Health B.V. PO Box 37 2900 AA CAPELLE AAN DEN IJSSEL Nizozemsko	Dectomax (REG NL 9844) Prontax (REG NL 9884)	10 mg/ml	Injekční roztok	Ovce mimo laktální období (výrobky jsou rovněž schváleny k použití u prasat a dobytka)	Jedna dávka, opakovat, pokud příznaky infekce <i>P.ovis</i> nezmizí do 14 dnů	200 µg/kg bw	Maso: Dobytěk: 75 dnů Ovce: 70 dnů Prasata: 77 dnů Mléko: Dobytěk a ovce: výrobek není schválen (povoleno) pro mléčné ovce.
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park Edifício 10 2740-244 Porte Salvo Portugalsko	Dectomax solution injectable	10 mg/ml	Injekční roztok	Dobytěk, ovce a prasata	Jedna dávka	Dobytěk a ovce: 200 µg / kg bw Prasata: 300 µg / kg bw	Maso: Dobytěk: 42 dnů. Prasata: 56 dnů Mléko: Dobytěk: Zakázáno u krav v období laktace, nepodávat 60 dnů před otelením Ovce: Maso a vnitřnosti: 35 dnů. Zakázáno u ovcí v období laktace, nepodávat 60 dnů před porodem
Španělsko	Pfizer Avda.De Europa, 20b Parque Empresarial La Moraleja 28108 ALCOBENDAS Španělsko	Dectomax solution injectable	10 mg/ml	Injekční roztok	Dobytěk a ovce	Jedna dávka	200 µg/kg bw	Maso Dobytěk: 42 dnů Ovce: 60 dnů
Švédsko	Pfizer AB Box 501 183 25 Täby Švédsko	Dectomax vet	10 mg/ml	Injekční roztok	Dobytěk, ovce, (sobi)		Dobytěk (a sobi): 200 µg/kg bw (sc) Ovce: 200 µg/kg bw (sc či im)	Maso: Dobytěk: 49 dnů Ovce: 45 dnů (i.m); 60 dnů (sc) Sob: 42 dnů Mléko: Dobytěk: Zakázáno u krav v období laktace, nepodávat 60 dnů před otelením Ovce: Zakázáno u ovcí v období laktace, nepodávat 60 dnů před porodem

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Obchodní název výrobku	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Frekvence	Doporučená dávka	Ochranná lhůta (maso a mléko)
Velká Británie	Pfizer Ltd Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ Velká Británie	Dectomax Injectable Solution for Cattle and Sheep	10mg/ml	Injekční roztok	Ovce a dobytek Není povoleno používání u ovcí v době laktace, ani u krav, produkujících mléko pro lidskou spotřebu		Ovce: 300 µg/kg bw Dobytěk: 200 µg/kg bw	Maso: Dobytěk: 70 dnů Ovce: 56 dnů Mléko: Dobytěk: Nepodávejte suchým dojnicím, včetně březích jalovic do 60 dnů před otelením
Island	Pfizer A/S Vestre Gade 18 2650 Hvidovre Dánsko	Dextomax	1 %	Injekční roztok	Dobytěk, zvláště volí. Nepoužívat u krav v období laktace, které produkují mléko pro lidskou spotřebu, ani když odpočívají. Ovce: Nepoužívat u mléčných ovcí, produkujících mléko pro lidskou spotřebu. Nepoužívat u březích ovcí Prasata	Jedna dávka	Dobytěk: 200 µg/kg bw (sc) Ovce: 200 µg/kg bw (sc, im) Prasata: 300 µg/kg bw Malá prasata < 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	Maso: Dobytěk: 45 dnů. Ovce: 35 dnů Mléko: Dobytěk: Nepoužívat u březích krav 60 dnů před porodem. Ovce: Nepoužívat u březích ovcí 70 dnů před porodem, pokud se mléko bude používat k lidské spotřebě
Norsko	Pfizer As, Norway Orion Pharma As Animal Health P.O. Box 52 0508 Oslo Norsko	Dectomax	10 mg/ml	Injekční roztok	Dobytěk, ovce, prasata, sobi. Nepoužívat u dobytka, ovcí či sobů, produkujících mléko pro lidskou spotřebu.		Dobytěk a sobi: 200 µg/kg bw Ovce: 200 µg/kg bw (sc, im), (Nematodirus 300 µg/kg bw (sc, im)) Prasata: 300 µg/kg bw	Maso: Dobytěk a sobi: 42 dnů Ovce: 45 dnů (im), 60 dnů (sc) - Nematodirus battus 55 dnů (im), 70 dnů (sc) Prasata: 49 dnů Mléko: Dobytěk: Nepoužívat posledních 60 dnů před porodem. Ovce: Nepoužívat posledních 70 dnů před porodem.

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

1. Úvod a důvod vzniku

Injekční roztok Dectomax obsahuje doramectin, což je polosyntetická sloučenina ze skupiny avermectin, jejímž účelem je léčba vnitřních a vnějších parazitů u dobytka, ovcí, prasat a sobů, s výjimkou zvířat v laktčním období, která produkují mléko pro lidskou spotřebu. Výrobek byl schválen členskými státy EU a státy EEA/EFTA, uvedenými v příloze I jako injekční roztok pro intramuskulární a/nebo subkutánní podávání. Ochranné lhůty pro ovčí tkáň určené ke konzumaci se u různých členských států značně liší - od 35 do 70 dnů.

27. ledna 2004 požádala Velká Británie CVMP o stanovisko dle článku 34 směrnice Rady 2001/82/ES, týkající se odlišných rozhodnutí, uskutečněných příslušnými kompetentními národními úřady ohledně ochranných lhůt pro maso a vnitřnosti při udělování povolení k prodeji pro injekční produkty Dectomax pro použití u ovcí.

V průběhu své schůze 11.-12. února 2004 CVMP inicioval návrh opatření dle článku 34 směrnice Rady 2001/82/ES pro injekční roztok Dectomax obsahující doramectin. Stanovené otázky se týkaly ochranných lhůt a byly předloženy držitelům rozhodnutí o registraci 16. února 2004. Odpovědi byly předloženy 17. června 2004.

7. září 2004 CVMP schválil návrh, ve kterém doporučuje, aby ochranné lhůty pro injekční roztoky obsahující Doramectin k intramuskulárnímu použití u ovcí, byly 70 dní pro maso a vnitřnosti. Vzhledem k subkutánnímu použití u ovcí, komise doporučila, aby ochranná lhůta nebyla stanovena a odkazy na tento způsob podávání byly odstraněny z literatury o produktu.

Zástupce držitele rozhodnutí o registraci podal agentuře EMEA dne 17. září 2004 záměr apelovat proti tomuto rozhodnutí. Důvody pro odvolání byly agentuře EMEA předloženy 8. září 2004.

CVMP původně hodnotil doramectin s ohledem na stanovení maximálních reziduálních limitů (MRL) v souladu s nařízením rady 2377/90. CVMP stanovil toxikologický ADI ve výši 0,5 µg/kg bw (30 µg/osoba) pro doramectin, na základě NOEL 0,1 mg/kg bw/den u mydriázy, pozorované při 3-měsíční studii toxicity u psů rasy bigl a aplikaci bezpečnostního faktoru 200.

Doramectin byl uveden v příloze I nařízení rady (EHS) č. 2377/90 a pro ovce byly stanoveny následující reziduální limity:

Sval: 20 µg/kg

Játra: 50 µg/kg

Tuk: 100 µg/kg

Ledviny: 30 µg/kg

2. Diskuse

2.1. Studie, týkající se zmenšování reziduálního množství

Pro referenční postup předložil zástupce držitele rozhodnutí o registraci tři studie.

V první studii obdrželo 32 ovcí (skupina 2) intramuskulární injekci doramectin v dávkování 300 µg/kg bw a to dvakrát, po 7 dnech. Čtyřem ovcím (skupina 3) byla podána jedna intramuskulární injekce doramectin v dávkování 300 µg/kg bw v den studie 0. Zbývající 4 ovce (skupina 1) sloužily pro porovnání a nebyly léčeny. Zvířata ve skupině 2 byla poražena (2 samci a 2 samice v každém časovém bodě) a to 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 a 56 dnů po druhé léčbě. Zvířata ve skupině 3 byla poražena v den 35 po léčbě. Při porážce byla každému zvířeti odebrána játra, ledviny, místo vpichu, vzorky tuku a kosterní sval. Koncentrace doramectin v různých tkáních byla stanovena duplikátních vzorcích tkáň (místo vypichu čtyřnásobně) pomocí potvrzeného postupu HPLC (limit detekce 0,5 µg/kg, limit kvantifikace 2,5 µg/kg (5 µg/kg v tuku).

U zvířat skupiny 2, která dostala 2 dávky, obsahovalo nejvyšší rezidua místo vpichu, následovala játra a tuk. V místě vpichu byly koncentrace doramectinu 709 až 5731 µg/kg po 7 dnech, 326 až 4144 µg/kg po 14 dnech, 96,3 až 1381 µg/kg po 21 dnech, 40,1 až 754 µg/kg po 28 dnech, 4,88 až 119 µg/kg po 35 dnech, 2,4 až 185 µg/kg po 42 dnech, méně než 2,5 až 94,3 po 49 dnech a méně než 2,5 až 31,5 µg/kg po 56 dnech.

U zvířat skupiny 3, která dostala 2 dávky, byla střední rezidua všechna menší než 10 µg/kg v játrech (2,56 až 7,72 µg/kg), ledvinách (méně než 2,5 až 2,58 µg/kg), tuku (méně než 2,5 až 17,4 µg/kg) a kosterních svalech (méně než 2,5 až 4,89) po 35 dnech. Rezidua v místě vpichu byla v tomto jednom časovém bodě v rozsahu od 67,3 do 144 µg/kg. Porovnání dat od skupin 2 a 3 ukázalo, že podávání druhé dávky nemělo vliv na depleční profil v jedlé tkáni při ochranných lhůtách kolem 35 dnů.

Ve druhé studii došlo ke subkutánním vpichům ^3H – izotopového doramectinu u 20 ovcí v dávce 300 µg/kg. Další dvě neléčená zvířata sloužila k porovnání. Skupiny 4 ovcí (2 samci, 2 samice) byly poraženy 14, 35, 42, 49 a 56 dnů po léčbě. Při porážce byla každému zvířeti odebrána játra, ledviny, místo vpichu, vzorky tuku a kosterní sval. Vzorky tkáně byly homogenizovány a koncentrace doramectinu v jednom sub-vzorku byla stanovena pomocí potvrzené analytické metody HPLC (limit detekce 0,5 µg/kg, limit kvantifikace 2,5 µg/kg).

Nejvyšší koncentrace doramectinu v játrech, ledvinách, svalech a tuku byly zjištěny za 14 dnů (střední hodnoty byly: játra $38,8 \pm 14,5$ µg/kg; ledviny $12,3 \pm 7,4$ µg/kg; kosterní sval $9,8 \pm 4,6$ µg/kg a tuk $62,2 \pm 25,6$ µg/kg). Ve všech ostatních časových bodech byly koncentrace doramectinu v játrech, ledvinách a kosterním svalu na limitu kvantifikace nebo pod ním. U tuku byla rezidua ve všech zbývajících časových bodech pod 8 µg/kg. Koncentrace doramectinu ve tkáni v místě vpichu se značně lišily, střední hodnota zůstala nad MRL ve všech dobách porážky (629 ± 829 µg/kg po 14 dnech, 108 ± 101 µg/kg po 35 dnech, $25,5 \pm 42,4$ µg/kg po 42 dnech, 103 ± 101 µg/kg po 49 dnech a 112 ± 106 µg/kg po 56 dnech).

Třetí studie byla opakovanou analýzou tkáně z místa vpichu z druhé studie kvůli vysoké variabilitě získaných výsledků. Po rozsáhlé rehomogenizaci zbývajících tkáně z místa vpichu (38-204 g) byly analyzovány čtyři 2,5 g sub-vzorky od každého zvířete k určení obsahu doramectinu. Přes rozsáhlou rehomogenizaci a zvýšený počet sub-vzorků zůstaly výsledky značně variabilní, přičemž střední hodnoty přesahovaly MRL ve všech časových bodech ($1866,8 \pm 1725,9$ µg/kg po 14 dnech, $267 \pm 283,1$ µg/kg po 35 dnech, $81,8 \pm 60,1$ µg/kg po 42 dnech, $261,4 \pm 302,6$ µg/kg po 49 dnech a $82,8 \pm 66,4$ µg/kg po 56 dnech).

2.2. Výpočet dob ochranných lhůt

Ochranné lhůty byly založeny na statistických výpočtech reziduí v místech vpichu s ohledem na svalovou MRL dle doporučení pracovní studie CVMP o reziduích v místech vpichu (III/5933/94-EN). Tento přístup nabízí nejvyšší stupeň ochrany spotřebitele.

U první studie, v souladu s EMEA/CVMP/036/95-FINAL, vychází statistická kalkulace ochranné lhůty pro tkáň v místě vpichu po intramuskulární injekci na dobu 70 dnů (zaokrouhleno na celé týdny).

Ani druhá ani třetí studie nejsou vhodné ke stanovení ochranné lhůty po subkutánním podání. Byla vypočítána ochranná lhůta 182 dnů, ale dle názoru CVMP není tento přístup udržitelný, neboť neexistují žádné časově vymezené jateční studie k potvrzení tohoto předpokladu a extrapolace z koncentrace reziduí, nalezených ve vzorcích v místě vpichu k předvídání odpovídající ochranné lhůty, je obtížné. Zjednodušený přístup k reziduím v místě vpichu není možný, neboť rezidua přesahují MRL 20 µg/kg u většiny vzorků odebraných v posledním období, kdy byla zvířata porážena (56 dnů).

3. Závěry a doporučení

Pracovní studie CVMP o reziduích v místě vpichu (III/5933/94-EN) doporučuje, aby se s místy vpichu a jejich rezidui zacházelo jako s “normálním” svačem, kde jednou z cílových tkání je sval. Doba stahování by měla být založena na úbytku rezidua pod MRL v místě vpichu. Přístup ADI by se měl brát v potaz pouze tam, kde sval není cílovou tkání a tudíž neexistuje MRL pro sval.

Výbor, po zvážení záležitosti předestřených v doplněné Zprávě o referenčním hodnocení (Referral Assessment Report), doporučuje, aby ochranná lhůta pro injekční roztoky obsahující doramectin pro intramuskulární použití u ovcí byla 70 dnů pro maso a vnitřnosti. I když se v řadě členských států indikuje nižší dávka 200 µg/kg bw, stejně jako vyšší dávka 300 µg/kg bw, pro tuto nižší dávku nebyla poskytnuta žádná data o reziduích. Proto se doporučení 70-denní ochranné lhůty vztahuje na obě dávky.

Pokud jde o doramectin podávaný subkutánně, studie neposkytly spolehlivá data, ze kterých by bylo možno provést platnou kalkulaci. S ohledem na data, která byla dostupná, nelze pro subkutánní injekci doramectinu ochrannou lhůtu stanovit, a odkazy na podávání touto cestou by měly být odstraněny z literatury o produktu.