

BILAG I

**LISTE OVER NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER, INDGIVELSESVej,
DYREARTER OG INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I
DE BERØRTE MEDLEMSSTATER, ISLAND OG NORGE**

Medlemsstat	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Produktets handels-navn	Styrke	Farmaceutisk form	Dyreart	Doserings-frekvens	Anbefalet dosis	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Østrig	Pfizer Corp. Østrig Seidengasse 33-35 1071 Wien Østrig	Dectomax 1% Injektionslösung für Rinder und Schafe	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg og får der producere malk til konsum på ikke behandles	Enkeltdosis	200 µg/kg kropsvægt	Kød: Kvæg: 42 dage Får: 40 dage
Belgien	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	Dectomax Vet	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg og får	Enkeltdosis	200 µg/kg kropsvægt	Kød: Kvæg: 42 dage Får: 35 dage Mælk: Kvæg: 60 dage Får: 70 dage
Danmark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Dectomax Vet DK MT NO 15721	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg der producere malk til konsum må ikke behandles	Enkeltdosis	200 µg/kg kropsvægt	Kød: 45 dage Mælk: Må ikke anvendes senere end 60 dage før forventet kælvningstidspunkt.
Finland	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dectomax Vet	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, rendyr, svin Må ikke anvendes til dyr der producerer mælk til konsum under laktation	Enkeltdosis	Kvæg og rendyr: 200 µg / kg kropsvægt Svin: 300 µg /kg kropsvægt	Kød: Kvæg og rendyr: 42 dage Svin: 49 dage Mælk: Tilbageholdelsestid for mælk 60 dage for kvier, rendyr og dyr i goldperioden
Frankrig	Pfizer 23/25 Ave du docteur Lannelongue 75014 Paris Frankrig	Dectomax	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg og får Ikke til anvendelse til malkekøer under laktation eller goldning og ikke til anvendelse til malkefår	Enkeltdosis	Kvæg: 200 µg/kg kropsvægt (kun subkutan) Får: 200 µg/kg kropsvægt (subkutan eller intramuskulært)	Kød: Kvæg: 42 dage Får: 35 dage (intramuskulært), 56 dage (subkutan)
Tyskland	Pfizer GmbH Pfizerstrasse 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Dectomax	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg og får Ikke tilladt til anvendelse til lakterende dyr der producerer mælk til konsum	Enkeltdosis	200 µg/kg kropsvægt	Kød: Kvæg, får: 60 dage

Medlemsstat	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Produktets handels-navn	Styrke	Farmaceutisk form	Dyreart	Doserings-frekvens	Anbefalet dosis	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Grækenland	Pfizer Hellas Alketou 5 11633 Pagrati – Athina Grækenland	Dectomax	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Får Kvæg Ikke til anvendelse til malkekøer. Svin	Enkeltdosis	Får: 200 µg/kg kropsvægt (subkutant, intramuskulært) Kvæg: 200 µg/kg kropsvægt (subkutant) Svin: 300 µg/kg kropsvægt (intramuskulært)	Kød: Får: 35 dage Kvæg: 42 dage Svin: 49 dage Mælk: Får: Må ikke anvendes til malkefår, herunder drægtige får inden for 50 dage før læmning Kvæg: Må ikke anvendes til ikke lakterende malkekøer, herunder drægtige malkekvier inden for 60 dage før kælvning
Irland	Pfizer Ltd. Walton Oaks, Dorking Road Tadworth, Surrey KT20 7NT England	Dectomax 1% Opløsning til injektion	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg og får	Enkeltdosis	Kvæg: 200 µg/kg kropsvægt Får: 300 µg/kg kropsvægt	Kød Kvæg: 63 dage Får: 63 dage
Italien	Pfizer Italia SRL Via Valbondione 113 00188 Rom Italien	Dectomax 1% (doramectin)	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får og svin Må ikke anvendes til dyr der producerer mælk til konsum	Enkeltdosis	Kvæg og får: 200 µg/kg kropsvægt Svin: 300 µg/kg kropsvægt	Kød: Kvæg: 42 dage Får: 35 dage Svin: 37 dage
Luxembourg	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgien	Dectomax	10 mg/ml	Injektion	Kvæg og får Ikke til anvendelse til kvæg der producerer mælk til konsum. Ikke til anvendelse til får der producerer mælk til konsum	Enkeltdosis	Kvæg: 200 µg/kg kropsvægt subkutant) Får: 300 µg/kg kropsvægt (subkutant eller intramuskulært)	Kød: Kvæg: 42 dage Får: 35 dage Mælk: Kvæg: Må ikke anvendes til gølle malkekøer, herunder drægtige kvier inden for 60 dage før kælvning. Får: Må ikke anvendes de sidste 70 dage før læmning
Nederlandene	Pfizer Animal Health B.V. PO Box 37 2900 AA CAPELLE AAN DEN IJSSEL Nederlandene	Dectomax (REG NL 9844) Prontax (REG NL 9884)	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ikke-lakterende får (produkterne tillades også anvendt til svin og kvæg)	Enkeltdosis, der gentages hvis tegn på infektion med <i>P.ovis</i> ikke forsvinder i løbet af 14 dage	200 µg/kg kropsvægt	Kød : Kvæg: 75 dage Får: 70 dage Svin: 77 dage Mælk: Kvæg og får: produktet må ikke anvendes til malkefår.

Medlemsstat	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Produktets handels-navn	Styrke	Farma-ceutisk form	Dyreart	Doserings-frekvens	Anbefalet dosis	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park Edifício 10 2740-244 Porte Salvo Portugal	Dectomax solution injectable	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får og svin	Enkeltdosis	Kvæg og får: 200 µg /kg kropsvægt Svin: 300 µg /kg kropsvægt	Kød: Kvæg: 42 dage. Får: 35 dage. Svin: 56 dage Mælk: Kvæg: Må ikke anvendes til lakterende køer, og må ikke indgives inden for 60 dage før kælvning Får: Må ikke anvendes til lakterende får, må ikke indgives inden for 70 dage før læmning
Spanien	Pfizer Avda.De Europa, 20b Parque Empresarial La Moraleja 28108 ALCOBENDAS Spanien	Dectomax solution injectable	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg og får	Enkeltdosis	200 µg/kg kropsvægt	Kød: Kvæg: 42 dage Får: 60 dage
Sverige	Pfizer AB Box 501 183 25 Täby Sverige	Dectomax vet	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får, (rensdyr)		Kvæg (og rendyr): 200 µg/kg kropsvægt subkutant) Får: 200 µg/kg kropsvægt (subkutant eller intramuskulært)	Kød: Kvæg: 49 dage Får: 45 dage (intramuskulært), 60 dage (subkutant) Rensdyr: 42 dage Mælk: Kvæg: må ikke anvendes til lakterende køer, og må ikke indgives inden for 60 dage før kælvning Får: må ikke anvendes til lakterende får, og må ikke indgives inden for 70 dage før læmning
Det Forenede Kongerige	Pfizer Ltd Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ Det Forenede Kongerige	Dectomax Injectable Solution for Cattle and Sheep	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Får og kvæg Ikke tilladt til anvendelse til lakterende får eller køer, der producerer mælk til konsum		Får: 300 µg/kg kropsvægt Kvæg: 200 µg/kg kropsvægt	Kød: Kvæg: 70 dage Får: 56 dage Mælk: Kvæg: Må ikke anvendes til gølle malkekøer, herunder drægtige kvier inden for 60 dage før kælvning

Medlemsstat	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Produktets handels-navn	Styrke	Farmaceutisk form	Dyreart	Doserings-frekvens	Anbefalet dosis	Tilbageholdelsestid (kød og mælk)
Island	Pfizer A/S Vestre Gade 18 2650 Hvidovre Danmark	Dextomax	1 %	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, specielt stude; må ikke anvendes til lakterende køer der producerer mælk til konsum, selv i hvileperioden Får: Må ikke anvendes til malkefår der producerer mælk til konsum. Må ikke anvendes i drægtige får Svin	Enkeltdosis	Kvæg: 200 µg/kg kropsvægt (subkutant) Får: 200 µg/kg kropsvægt (subkutant, intramuskulært) Svin: 300 µg/kg kropsvægt Smågrise < 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	Kød: Kvæg: 45 dage. Får: 35 dage Mælk: Kvæg: Må ikke anvendes til drægtige køer inden for 60 dage før kælvning. Får: Må ikke anvendes til malkefår eller inden for 70 dage før læmning, hvis mælken skal anvendes til konsum
Norge	Pfizer As, Norge Orion Pharma As Animal Health P.O. Box 52 0508 Oslo Norge	Dectomax	10 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får, svin, rensdyr Må ikke anvendes til lakterende kvæg, får eller rensdyr, der producerer mælk til konsum		Kvæg og rensdyr: 200 µg/kg kropsvægt Får: 200 µg/kg kropsvægt (subkutant, intramuskulært), (Nematodirus 300 µg/kg kropsvægt (subkutant, intramuskulært)) Svin: 300 µg/kg kropsvægt	Kød: Kvæg og rensdyr: 42 dage Får: 45 dage (intramuskulært), 60 dage (subkutant) - Nematodirus battus 55 dage (intramuskulært), 70 dage (subkutant) Svin: 49 dage Mælk: Kvæg: Må ikke anvendes de sidste 60 dage før kælvning. Får: Må ikke anvendes de sidste 70 dage før læmning.

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

1. Indledning og baggrund

Dectomax opløsning til injektion indeholder doramectin, der er en halvsyntetisk forbindelse af avermectin-gruppen, bestemt til behandling af interne og eksterne parasitter i kvæg, får, svin og rensdyr, bortset fra lakterende dyr, der producerer mælk til konsum. Produktet er godkendt i de i bilag I opførte EU-medlemsstater og EEA/EFTA-stater som injektionsvæske til intramuskulær og/eller subkutan administration. De tilbageholdelsestider, der af de forskellige medlemsstater er fastsat for spiseligt væv fra får, er stærkt afvigende, fra 35 til 70 dage.

Den 27. januar 2004 anmodede Det Forenede Kongerige CVMP om at afgive en udtalelse i henhold til artikel 34 i Rådets direktiv 2001/82/EF vedrørende de indbyrdes afvigende afgørelser, der var truffet af de pågældende kompetente nationale myndigheder om tilbageholdelsestider for kød og indmad i forbindelse med meddelelse af markedsføringstilladelse for Dectomax injektionspræparater til anvendelse til får.

CVMP indledte på sit møde den 10.-12. februar 2004 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 34 af Rådets direktiv 2001/82/EF for Dectomax opløsning til injektionspræparater indeholdende doramectin. Spørgsmålene, der vedrørte tilbageholdelsestiderne, blev den 16. februar 2004 forelagt indehaverne af markedsføringstilladelsen. Besvarelserne blev indleveret den 17. juni 2004.

CVMP vedtog d. 7. september 2004 en udtalelse, der anbefalede, at tilbageholdelsestiden for injicerbare opløsninger indeholdende doramectin til intramuskulær anvendelse til fårearter skal være 70 dage for kød og indmad. Med hensyn til subkutan anvendelse til fårearter anbefalede kommitteen, at der ikke fastsættes en tilbageholdelsestid, og at henvisninger til denne indgivelsesvej skal slettes fra produktlitteraturen.

Repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen meddelte EMEA d. 17. september om hensigten til at anke udtalelsen. Begrundelserne for anken blev indsendt til EMEA d. 8. november 2004.

CVMP havde tidligere vurderet doramectin med hensyn til fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL-værdier) i henhold til Rådets forordning 2377/90. CVMP fastsatte en toksikologisk ADI-værdi på 0,5 µg/kg kropsvægt (30 µg/person) for doramectin på grundlag af NOEL-værdien på 0,1 mg/kg kropsvægt/dag for mydriasis observeret i tre måneders toksicitetsundersøgelser hos beaglehunde, idet der anvendtes en sikkerhedsfaktor på 200.

Doramectin var omfattet af bilag I til Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90, og følgende maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer blev fastsat for får:

Muskel: 20 µg/kg	Fedt: 100 µg/kg
Lever: 50 µg/kg	Nyre: 30 µg/kg

2. Diskussion

2.1. Restkoncentrationsundersøgelser

Til behandlingen af indbringelsen forelagde repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen tre undersøgelser.

I den første undersøgelse modtog 32 får (gruppe 2) en intramuskulær injektion af doramectin i en dosis på 300 µg/kg kropsvægt to gange med syv dages mellemrum. Fire får (gruppe 3) modtog en enkelt intramuskulær indsprøjtning af doramectin i en dosis på 300 µg/kg kropsvægt på undersøgelsens dag 0. De resterende fire får (gruppe 1) fungerede som ubehandlede kontroller. Dyrene fra gruppe 2 blev aflivet (to handyr og to hundyr på hvert tidspunkt) 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 og 56 dage efter den anden behandling. Dyrene i gruppe 3 blev aflivet på dag 35 efter behandlingen. Ved aflivningen blev lever, nyre og injektionssted samt prøver af fedt og skeletmuskulatur udtaget fra hvert dyr. Koncentrationen af doramectin i de forskellige væv blev bestemt i dobbelte vævsprøver (firdobbelt prøve af injektionsstedet) med en valideret HPLC-metode (detektionsgrænse 0,5 µg/kg, kvantificeringsgrænse 2,5 µg/kg (5 µg/kg i fedt)).

I de dyr i gruppe 2, der modtog to doser, fandtes de højeste restkoncentrationer på injektionsstedet, efterfulgt af lever og fedt. På injektionsstedet var doramectin-koncentrationen 709 til 5731 µg/kg ved 7 dage, 326 til 4144 µg/kg ved 14 dage, 96,3 til 1381 µg/kg ved 21 dage, 40,1 til 754 µg/kg ved 28

dage, 4,88 til 119 µg/kg ved 35 dage, 24,4 til 185 µg/kg ved 42 dage, under 2,5 til 94,3 ved 49 dage og under 2,5 til 31,5 µg/kg ved 56 dage.

Hos de dyr i gruppe 3, der modtog en enkelt dosis, var de gennemsnitlige restkoncentrationer alle under 10 µg/kg i lever (2,56 til 7,72 µg/kg), nyre (under 2,5 til 2,58 µg/kg), fedt (under 2,5 til 17,4 µg/kg) og skeletmuskulatur (under 2,5 til 4,89) efter 35 dage. Restkoncentrationerne på injektionsstedet lå mellem 67,3 og 144 µg/kg på dette prøvetagningstidspunkt. En sammenligning af data fra gruppe 2 og 3 viste, at administration af den anden dosis ikke påvirkede udtynningsprofilen i spiseligt væv ved tilbageholdelsestider på omkring 35 dage.

I den anden undersøgelse modtog 20 får en subkutan injektion 3H –radioaktivt mærket doramectin ved et dosisniveau på 300 µg/kg. Yderligere to dyr fungerede som ubehandlede kontroller. Grupper på fire får (to handyr, to hundyr) blev aflivet 14, 35, 42, 49 og 56 dage efter behandlingen. Ved aflivningen udtoges prøver af lever, nyre, injektionsstedet, fedt og skeletmuskulatur. Vævsprøverne blev homogeniseret, og koncentrationen af doramectin i en enkelt delprøve blev bestemt med en valideret HPLC-analytisk metode (detektionsgrænse 0,5 µg/kg, kvantificeringsgrænse 2,5 µg/kg).

De højeste doramectin-koncentrationer i lever, nyre, muskel og fedt fandtes ved 14 dage (med gennemsnitværdierne: lever: 38,8 + 14,5 µg/kg; nyre: 12,3 + 7,4 µg/kg; skeletmuskulatur: 9,8 + 4,6 µg/kg og fedt: 62,2 + 25,6 µg/kg). Ved alle andre tidspunkter lå koncentrationen af doramectin i lever, nyre og skeletmuskulatur på eller under kvantificeringsgrænsen. I fedt lå restkoncentrationen under 8 µg/kg på alle øvrige tidspunkter. Koncentrationen af doramectin på injektionsstedet var stærkt varierende, og gennemsnitsværdien lå over MRL-værdien på alle aflivningstidspunkter (629 + 829 µg/kg ved 14 dage, 108 + 101 µg/kg ved 35 dage, 25,5 + 42,4 µg/kg at 42 dage, 103 + 101 µg/kg ved 49 dage og 112 + 106 µg/kg ved 56 dage).

I den tredje undersøgelse foretoges en reanalyse af væv fra injektionsstedet fra den anden undersøgelse på grund af den store variation i de opnåede resultater. Efter omfattende rehomogenisering af det resterende væv fra injektionsstedet (38-204 g) blev fire 2,5 grams delprøver pr. dyr analyseret for doramectin. Trods den omfattende rehomogenisering og et øget antal delprøver forblev resultaterne stærkt varierende, med gennemsnitsværdier der overskred MRL-værdien på alle tidspunkter (1866,8 + 1725,9 µg/kg ved 14 dage, 267 + 283,1 µg/kg ved 35 dage, 81,8 + 60,1 µg/kg ved 42 dage, 261,4 + 302,6 µg/kg ved 49 dage og 82,8 + 66,4 µg/kg ved 56 dage).

2.2. Beregning af tilbageholdelsestider

Tilbageholdelsestiderne var baseret på statistiske beregninger af restkoncentrationer på injektionsstedet i forhold til MRL-værdien for muskler som anbefalet i CVMP's arbejdsrapport om restkoncentrationer på injektionssteder (III/5933/94-EN). Denne fremgangsmåde giver den højeste grad af beskyttelse af forbrugeren

For den første undersøgelse giver statistisk beregning af tilbageholdelsestiden for væv fra injektionsstedet efter intramuskulær injektion i henhold til EMEA/CVMP/036/95-FINAL en periode på 70 dage (afrundet til hele uger).

Hverken den anden eller den tredje undersøgelse er egnet til fastsættelse af en tilbageholdelsestid efter subkutan administration. Der beregnedes en tilbageholdelsestid på 182 dage, men efter CVMP's opfattelse er denne fremgangsmåde ikke holdbar, da der ikke er nogen undersøgelse med et faktisk slagtningsstidspunkt til bekræftelse af denne antagelse, og da det er vanskeligt ud fra de fundne restkoncentrationer i prøverne fra injektionsstedet at ekstrapolere til en passende tilbageholdelsestid. Forenklet behandling af restkoncentrationerne på injektionsstedet er ikke mulig, da restkoncentrationerne var over MRL-værdien på 20 µg/kg i størstedelen af de prøver der udtoges i den sidste periode, hvor dyrene blev slagtet (56 dage).

3. Konklusioner og anbefalinger

I CVMP's arbejdsdokument om restkoncentrationer på injektionssteder (III/5933/94-EN) anbefales at injektionsstedet og dets restkoncentrationer behandles som "normal" muskel, når muskler hører til målorganerne. Tilbageholdelsestiden bør baseres på udtynding af restkoncentrationerne til et punkt under MRL-værdien på injektionsstedet. Kun hvor muskel ikke er et målvæv og der derfor ikke foreligger en MRL-værdi for muskel, bør en fremgangsmåde byggende på ADI-værdier overvejes.

Efter at have behandlet sagen som anført i vedlagte evalueringsrapport om indbringelsen anbefaler Udvalget, at tilbageholdelsestiden for injektionspræparater indeholdende doramectin til intramuskulær brug i får sættes til 70 dage for kød og indmad. Skønt der i en række medlemsstater er indiceret en laveste dosering på 200 µg/kg kropsvægt ud over den højere dosering på 300 µg/kg kropsvægt, er der ikke forelagt restkoncentrationsdata for denne lavere dosis. Anbefalingen af en 70 dages tilbageholdelsestid gælder derfor begge doseringer.

Hvad angår doramectin administreret subkutan indeholdt de gennemgåede undersøgelser ikke pålidelige data, der gav mulighed for en holdbar beregning. De foreliggende oplysninger gav ikke grundlag for fastsættelse af en tilbageholdelsestid for subkutan injektion af doramectin, og omtale af administration ad denne vej skal fjernes fra produktoplysningerne.