

## **ANHANG I**

**LISTE DER NAMEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN, ART DER ANWENDUNG,  
ZIELTIERARTEN UND DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN IN DEN BETREFFENDEN MITGLIEDSTAATEN, ISLAND  
UND NORWEGEN**

Mitgliedsstaat	Firmenname	Handelsname	Stärke	Darreichungsform	Tierart	Häufigkeit	Empfohlene Dosis	Wartezeit (Fleisch und Milch)
Österreich	Pfizer Corp. Austria Seidengasse 33-35 1071 Wien Österreich	Dectomax 1% Injektionslösung für Rinder und Schafe	10 mg/ml	Injektionslösung	Rinder und Schafe Nicht zur Behandlung von Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist	Einzelosis	200 µg/kg KG	Fleisch: Rinder: 42 Tage Schafe: 40 Tage
Belgien	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgien	Dectomax	10 mg/ml	Injektionslösung	Rinder und Schafe	Einzelosis	200 µg/kg KG	Fleisch: Rinder: 42 Tage Schafe: 35 Tage Milch: Rinder: 60 Tage Schafe: 70 Tage
Dänemark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dänemark	Dectomax Vet DK MT NO 15721	10 mg/ml	Injektionslösung	Rinder Nicht zur Anwendung bei Rindern, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist	Einzelosis	200 µg/kg KG	Fleisch: 45 Tage Milch: Nicht zur Anwendung später als 60 Tage vordem erwarteten Kalben
Finnland	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finnland	Dectomax Vet	10 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Rentiere, Schweine Nicht gestattet zur Anwendung bei laktierenden Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist	Einzelosis	Rinder und Rentiere 200 µg/kg KG Schweine: 300 µg/kg KG	Fleisch: Rinder und Rentiere: 42 Tage Schweine: 49 Tage Milch: Wartezeit für Milch: 60 Tage für Färsen, Rentiere und Tiere während der Trockenperiode
Frankreich	Pfizer 23/25 Ave du docteur Lannelongue 75014 Paris Frankreich	Dectomax	10 mg/ml	Injektionslösung	Rinder und Schafe Nicht zur Anwendung bei Milchkühen während der Laktation oder dem Trockenstellen und nicht zur Anwendung bei Milchschaafen	Einzelosis	Rinder: 200 µg/kg KG (nur s.c.) Schafe: 200 µg/kg KG (s.c. oder i.m.)	Fleisch: Rinder: 42 Tage Schafe: 35 Tage (i.m.); 56 Tage (s.c.)
Deutschland	Pfizer GmbH Pfizerstrasse 1 76139 Karlsruhe Deutschland	Dectomax	10 mg/ml	Injektionslösung	Rinder und Schafe Nicht gestattet zur Anwendung bei laktierenden Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist	Einzelosis	200 µg/kg KG	Fleisch: Rinder, Schafe: 60 Tage

Mitgliedsstaat	Firmenname	Handelsname	Stärke	Darreichungsform	Tierart	Häufigkeit	Empfohlene Dosis	Wartezeit (Fleisch und Milch)
Griechenland	Pfizer Hellas Alketou 5 11633 Pagrati – Athen Griechenland	Dectomax	10 mg/ml	Injektions- lösung	Schafe Rinder Nicht zur Anwendung bei Milchkühen Schweine	Einzelosis	Schafe: 200 µg/kg KG (s.c., i.m.) Rinder: 200 µg/kg KG (s.c.) Schweine: 300 µg/kg KG (i.m.)	Fleisch: Schafe: 35 Tage Rinder: 42 Tage Schweine: 49 Tage Milch: Schafe: Nicht zur Anwendung bei Milchschaafen, einschließlich trächtige Mutterschafe innerhalb von 50 Tagen vor dem Lammern Rinder: Nicht zur Anwendung bei nicht laktierenden Milchkühen einschließlich trächtigen Milch- Färsen innerhalb von 60 Tagen vor dem Kalben
Irland	Pfizer Ltd. Walton Oaks, Dorking Road Tadworth, Surrey KT20 7NT Grossbritannien	Dectomax 1% injizierbare Lösung	10 mg/ml	Injektions- lösung	Rinder und Schafe	Einzelosis	Rinder: 200 µg/kg KG Schafe: 300 µg/kg KG	Fleisch Rinder: 63 Tage Schafe: 63 Tage
Italien	Pfizer Italia SRL Via Valbondione 113 00188 Rom Italien	Dectomax 1% (Doramectin )	10 mg/ml	Injektions- lösung	Rinder, Schafe und Schweine Anwendung nicht gestattet bei Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist	Einzelosis	Rinder und Schafe: 200 µg/kg KG Schweine: 300 µg/kg KG	Fleisch: Rinder: 42 Tage Schafe: 35 Tage Schweine: 37 Tage
Luxemburg	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgien	Dectomax	10 mg/ml	Injektion	Rinder und Schafe Nicht zur Anwendung bei Kühen, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht zur Anwendung bei Schafen, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist	Einzelosis	Rinder: 200 µg/kg KG (s.c.) Schafe: 300 µg/kg KG (s.c. oder i.m.)	Fleisch: Rinder: 42 Tage Schafe: 35 Tage Milch: Rinder:Nicht zur Anwendung bei trockenen Milchkühen einschließlich trächtigen Färsen innerhalb von 60 Tagen vor dem Kalben Schafe: Nicht zur Anwendung während der letzten 70 Tage vor dem Lammern

Mitgliedsstaat	Firmenname	Handelsname	Stärke	Darreichungsform	Tierart	Häufigkeit	Empfohlene Dosis	Wartezeit (Fleisch und Milch)
Niederlande	Pfizer Animal Health S.A. PO Box 37 2900 AA CAPELLE AAN DEN IJSSEL Niederlande	Dectomax (REG NL 9844) Prontax (REG NL 9884)	10 mg/ml	Injektionslösung	Nicht laktierende Schafe (Produkte auch zur Anwendung bei Schweinen und Rindern zugelassen)	Einzel-dosis, wiederholt, falls Anzeichen von <i>P.ovis</i> -Infektion nicht innerhalb von 14 Tagen verschwinden	200 µg/kg KG	Fleisch: Rinder: 75 Tage Schafe: 70 Tage Schweine: 77 Tage Milch: Rinder und Schafe: Produkt nicht für Milchschafe erlaubt
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park Edificio 10 2740-244 Porte Salvo Portugal	Dectomax injizierbare Lösung	10 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe und Schweine	Einzel-dosis	Rinder und Schafe: 200 µg/kg KG Schweine: 300 µg/kg KG	Fleisch: Rinder: 42 Tage. Schafe: 35 Tage. Schweine: 56 Tage Milch: Rinder: Verboten bei laktierenden Kühen, nicht innerhalb von 60 Tagen vor dem Kalben zu verabreichen Schafe: Verboten bei laktierenden Schafen; nicht innerhalb von 70 Tagen vor dem Lammen zu verabreichen
Spanien	Pfizer Avda. de Europa 20b Parque Empresarial La Moraleja 28108 ALCOBENDAS Spanien	Dectomax injizierbare Lösung	10 mg/ml	Injektionslösung	Rinder und Schafe	Einzel-dosis	200 µg/kg KG	Fleisch Rinder: 42 Tage Schafe: 60 Tage
Schweden	Pfizer AB Box 501 183 25 Täby Schweden	Dectomax vet	10 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe, (Rentiere)		Rinder (und Rentiere): 200 µg/kg KG (s.c.) Schafe: 200 µg/kg KG (s.c. oder i.m.)	Fleisch: Rinder: 49 Tage Schafe: 45 Tage (i.m.); 60 Tage (s.c.) Rentiere: 42 Tage Milch: Rinder: verboten bei laktierenden Kühen, nicht innerhalb von 60 Tagen vor dem Kalben zu verabreichen Schafe: verboten bei laktierenden Schafen, nicht innerhalb von 70 Tagen vor dem Lammen zu verabreichen

Mitgliedsstaat	Firmenname	Handelsname	Stärke	Darreichungsform	Tierart	Häufigkeit	Empfohlene Dosis	Wartezeit (Fleisch und Milch)
Grossbritannien	Pfizer Ltd Pfizer Ltd, Sandwich, Kent CT13 9NJ Grossbritannien	Dectomax injizierbare Lösung für Rinder und Schafe	10mg/ ml	Injektions- lösung	Schafe und Rinder Nicht gestattet zur Anwendung bei laktierenden Mutterschafen oder Kühen, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist		Schafe: 300 µg/kg KG Rinder: 200 µg/kg KG	Fleisch: Rinder: 70 Tage Schafe: 56 Tage Milch: Rinder: Nicht zur Anwendung bei trockenstehenden Milchkühen einschließlich trächtigen Färsen innerhalb von 60 Tagen vor dem Kalben
Island	Pfizer A/S Vestre Gade 18 2650 Hvidovre Dänemark	Dextomax	1 %	Injektions- lösung	Rinder insbesondere Ochsen. Nicht zur Anwendung bei laktierenden Kühen, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist, selbst in der Ruhephase. Schafe: Nicht zur Anwendung bei Milchschafen, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht zur Anwendung bei trächtigen Mutterschafen Schweine	Einzelosis	Rinder: 200 µg/kg KG (s.c.) Schafe: 200 µg/kg KG (s.c., i.m.) Schweine: 300 µg/kg KG Kleine Schweine < 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	Fleisch: Rinder: 45 Tage Schafe: 35 Tage Milch: Rinder: Nicht zur Anwendung bei trächtigen Kühen 60 Tage vor der Geburt. Schafe: Nicht zur Anwendung bei Milch gebenden Mutterschafen, während mindestens 70 Tagen vor der Geburt, wenn die Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist
Norwegen	Pfizer As, Norway Orion Pharma As Animal Health P.O. Box 52 0508 Oslo Norwegen	Dectomax	10 mg/ml	Injektions- lösung	Rinder, Schafe, Schweine, Rentiere Nicht zur Anwendung bei laktierenden Kühen, Mutterschafen oder Rentieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist		Rinder und Rentiere 200 µg/kg KG Schafe: 200 µg/kg KG (s.c., i.m.), (Nematodirus 300 µg/kg KG (s.c., i.m.)) Schweine: 300 µg/kg KG	Fleisch: Rinder und Rentiere: 42 Tage Schafe: 45 Tage (i.m.), 60 Tage (s.c.) - <i>Nematodirus battus</i> 55 Tage (i.m.), 70 Tage (s.c.) Schweine: 49 Tage Milch: Rinder: Nicht zur Anwendung während der letzten 60 Tage vor dem Kalben Schafe: Nicht zur Anwendung während der letzten 70 Tage vor dem Lammen.

**ANHANG II**  
**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN**

# WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

## 1. Einleitung und Hintergrund

Dectomax Injektionslösung enthält Doramectin, eine halbsynthetische Verbindung aus der Familie der Avermectine, zur Behandlung von Endo- und Ektoparasiten bei Rindern, Schafen, Schweinen und Rentieren, mit Ausnahme von laktierenden Tieren, die Milch für den menschlichen Verzehr liefern. Das Produkt ist in den in Anhang I aufgelisteten EU-Mitgliedstaaten und EWR/EFTA-Staaten als Injektionslösung zur intramuskulären und/oder subkutanen Verabreichung zugelassen. Die von den verschiedenen Mitgliedstaaten festgelegten Wartezeiten für essbare Gewebe von Schafen weichen mit 35 bis 70 Tagen erheblich voneinander ab.

Am 27. Januar 2004 beantragte das Vereinigte Königreich beim CVMP ein die abweichenden Entscheidungen der zuständigen nationalen Behörden über die Wartezeiten für essbare Gewebe bei der Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Dectomax Injektionslösungen zur Anwendung bei ovinen Spezies betreffendes Gutachten gemäß Artikel 34 der Richtlinie 2001/82/EG des Rates.

Der CVMP leitete auf seiner Sitzung vom 10.-12. Februar 2004 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 34 der Richtlinie 2001/82/EG des Rates für Dectomax Injektionslösungen, die Doramectin enthalten, ein. Die festgehaltenen Fragen betrafen die Wartezeiten und wurden am 16. Februar 2004 den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt. Die Antworten wurden am 17. Juni 2004 eingereicht.

Auf seiner Sitzung vom 7. Februar 2004 verabschiedete der CVMP ein Gutachten, in dem er empfahl, daß die Wartezeit für Dectomax enthaltende Injektionslösungen zur intramuskulären Anwendung bei Schafen für essbare Gewebe (Fleisch und Innereien) 70 Tage betragen sollte. Hinsichtlich subkutaner Anwendung bei Schafen empfahl der CVMP, daß keine Wartezeit festgesetzt werden konnte und das Hinweise of diese Art der Anwendung aus der Produktliteratur gestrichen werden sollten.

Am 17. September 2004 wurde der EMEA von dem Vertreter der Zulassungsinhaber die Absicht Einspruch gegen das Gutachten zu erheben mitgeteilt. Die Einspruchsbegründungen wurden bei der EMEA am 8. November 2004 eingereicht.

Der CVMP hatte Doramectin bereits im Rahmen der Festsetzung von Rückstandshöchstmengen (MRL) gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates beurteilt. Der CVMP hatte auf der Grundlage des in einer 3-monatigen Toxizitätsstudie an Beagle-Hunden beobachteten NOEL von 0,1 mg/kg KG/Tag für Mydriasis und unter Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 200 eine toxikologische ADI von 0,5 µg/kg KG (30 µg/Person) für Doramectin festgesetzt.

Doramectin wurde in Anhang I der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates aufgenommen, und die folgenden Rückstandshöchstmengen wurden für ovine Spezies festgesetzt:

Muskel: 20 µg/kg	Fett: 100 µg/kg
Leber: 50 µg/kg	Niere: 30 µg/kg

## 2. Diskussion

### 2.1 Rückstandsdepletionsstudien

Für das Befassungsverfahren legte der Vertreter des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen drei Studien vor.

In der ersten Studie erhielten zweiunddreißig Schafe (Gruppe 2) zweimal im Abstand von 7 Tagen eine intramuskuläre Injektion von Doramectin in einer Dosis von 300 µg/kg KG. Vier Schafe (Gruppe 3) erhielten am Versuchstag 0 eine einzelne intramuskuläre Injektion von Doramectin in einer Dosis von 300 µg/kg KG. Die restlichen 4 Schafe (Gruppe 1) dienten als unbehandelte Kontrolltiere. Die Tiere in Gruppe 2 wurden 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 und 56 Tage nach der zweiten Behandlung getötet (zu jedem Zeitpunkt 2 männliche und 2 weibliche Tiere). Die Tiere in Gruppe 3 wurden 35 Tage nach der Behandlung getötet. Bei der Tötung wurden jedem Tier die Leber, die Nieren, die Injektionsstelle sowie Proben aus Fett und Skelettmuskeln entnommen. Die Konzentration von Doramectin in den verschiedenen Geweben wurde in doppelten Gewebeproben (Injektionsstelle vierfach) mit einem validierten HPLC-Verfahren (Nachweisgrenze 0,5 µg/kg, Bestimmungsgrenze 2,5 µg/kg [5 µg/kg in Fett]) bestimmt.

Bei den Tieren in Gruppe 2, die zwei Dosen erhalten hatten, enthielten die Injektionsstellen die höchsten Rückstände, gefolgt von Leber und Fett. An den Injektionsstellen betrug die Doramectin-Konzentrationen nach 7 Tagen 709 bis 5731 µg/kg, nach 14 Tagen 326 bis 4144 µg/kg, nach 21 Tagen 96,3 bis 1381 µg/kg, nach 28 Tagen 40,1 bis 754 µg/kg, nach 35 Tagen 4,88 bis 119 µg/kg, nach 42 Tagen 24,4 bis 185 µg/kg, nach 49 Tagen weniger als 2,5 bis 94,3 µg/kg und nach 56 Tagen weniger als 2,5 bis 31,5 µg/kg.

Bei den Tieren in Gruppe 3, die eine Einzeldosis erhalten hatten, lagen die mittleren Rückstände nach 35 Tagen in Leber (2,56 bis 7,72 µg/kg), Niere (weniger als 2,5 bis 2,58 µg/kg), Fett (weniger als 2,5 bis 17,4 µg/kg) und Skelettmuskel (weniger als 2,5 bis 4,89 µg/kg) jeweils unter 10 µg/kg. Die Rückstände an der Injektionsstelle lagen an diesem einzigen Zeitpunkt im Bereich von 67,3 bis 144 µg/kg. Ein Vergleich der Daten aus den Gruppen 2 und 3 zeigte, dass die Verabreichung der zweiten Dosis bei Wartezeiten um 35 Tage keinen Einfluss auf das Abreicherungsprofil in essbarem Gewebe hatte.

In der zweiten Studie erhielten zwanzig Schafe eine subkutane Injektion von <sup>3</sup>H-radioaktiv markiertem Doramectin in einer Dosis von 300 µg/kg. Weitere 2 Tiere dienten als unbehandelte Kontrollen. Gruppen von je 4 Tieren (2 männliche, 2 weibliche Tiere) wurden 14, 35, 42, 49 und 56 Tage nach der Behandlung getötet. Bei der Tötung wurden die Leber, die Nieren, die Injektionsstelle sowie Fett und Skelettmuskel entnommen. Die Gewebeproben wurden homogenisiert, und die Konzentration von Doramectin in einer einzelnen Subprobe wurde mit einem validierten HPLC-Nachweisverfahren (Nachweisgrenze 0,5 µg/kg, Bestimmungsgrenze 2,5 µg/kg) bestimmt.

Die höchsten Konzentrationen von Doramectin in Leber, Niere, Muskel und Fett fanden sich nach 14 Tagen (Mittelwerte: Leber 38,8 + 14,5 µg/kg; Niere 12,3 + 7,4 µg/kg; Skelettmuskel 9,8 + 4,6 µg/kg und Fett 62,2 + 25,6 µg/kg). Zu allen anderen Zeitpunkten lagen die Doramectin-Konzentrationen in Leber, Niere und Skelettmuskel an oder unter der Bestimmungsgrenze. Im Fett betrug die Rückstände zu allen restlichen Zeitpunkten unter 8 µg/kg. Die Konzentrationen von Doramectin im Gewebe an der Injektionsstelle schwankten stark, und der Mittelwert blieb zu allen Tötungszeitpunkten über dem MRL (629 + 829 µg/kg nach 14 Tagen, 108 + 101 µg/kg nach 35 Tagen, 25,5 + 42,4 µg/kg nach 42 Tagen, 103 + 101 µg/kg nach 49 Tagen und 112 + 106 µg/kg nach 56 Tagen).

Die dritte Studie war eine Reanalyse des Gewebes an der Injektionsstelle aus der zweiten Studie aufgrund der hohen Variabilität der erhaltenen Ergebnisse. Nach ausführlicher Rehomogenisierung des restlichen Injektionsstellengewebes (38-204 g) wurden pro Tier vier Subproben von je 2,5 g zur Bestimmung von Doramectin analysiert. Trotz der intensiven Rehomogenisierung und der erhöhten Anzahl von Subproben blieben die Ergebnisse hoch variabel, wobei die Mittelwerte zu allen Zeitpunkten über dem MRL lagen (1866,8 + 1725,9 µg/kg nach 14 Tagen, 267 + 283,1 µg/kg nach 35 Tagen, 81,8 + 60,1 µg/kg nach 42 Tagen, 261,4 + 302,6 µg/kg nach 49 Tagen und 82,8 + 66,4 µg/kg nach 56 Tagen).

## 2.2 Berechnung der Wartezeiten

Die Wartezeiten wurden auf der Grundlage von statistischen Berechnungen der Rückstände an der Injektionsstelle bezogen auf den Muskel-MRL gemäß den Empfehlungen im CVMP-Arbeitspapier über Rückstände an Injektionsstellen (III/5933//94-EN) bestimmt. Dieser Ansatz bietet den höchstmöglichen Verbraucherschutz.

Für die erste Studie liefert die statistische Berechnung der Wartezeit gemäß EMEA/CVMP/036/95-FINAL für Gewebe an der Injektionsstelle nach intramuskulärer Injektion einen Zeitraum von 70 Tagen (gerundet auf ganze Wochen).

Weder die zweite noch die dritte Studie ist für die Bestimmung einer Wartezeit nach subkutaner Verabreichung geeignet. Es wurde eine Wartezeit von 182 Tagen berechnet, doch nach Ansicht des CVMP ist dieser Ansatz nicht tragfähig, weil keine Studien mit Schlachtung der Tiere zu diesem Zeitpunkt vorliegen, die diese Vorhersage bestätigen, und die Extrapolation aus der Rückstandskonzentration in den Proben der Injektionsstelle zur Vorhersage einer angemessenen Wartezeit schwierig ist. Ein vereinfachter Ansatz für die Rückstände an der Injektionsstelle ist nicht möglich, weil die Rückstände in den meisten Proben aus dem Zeitraum, in dem die Tiere geschlachtet wurden (56 Tage), über dem MRL von 20 µg/kg lagen.

### 3. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Das CVMP-Arbeitspapier über Rückstände an Injektionsstellen (III/5933/94-EN) empfiehlt, die Injektionsstelle und die betreffenden Rückstände als „normalen“ Muskel zu betrachten, wenn Muskelgewebe eines der Zielgewebe ist. Die Wartezeit sollte auf der Rückstandsdepletion auf Werte unter dem MRL an der Injektionsstelle beruhen. Nur wenn Muskel kein Zielgewebe ist und deshalb kein MRL für Muskelgewebe festgesetzt ist, sollte ein ADI-Ansatz in Betracht gezogen werden.

Nach Prüfung der Angelegenheit, wie im beigefügten Beurteilungsbericht zu dem Verfahren dargelegt, empfiehlt der Ausschuss für Injektionslösungen, die Doramectin enthalten, zur intramuskulären Anwendung bei Schafen eine Wartezeit von 70 Tagen für essbare Gewebe (Fleisch und Innereien). Obwohl in einer Reihe von Mitgliedstaaten neben der höheren Dosis von 300 µg/kg KG auch eine niedrigere Dosis von 200 µg/kg KG angezeigt ist, wurden keine Rückstandsdaten für diese niedrigere Dosis vorgelegt. Deshalb gilt die Empfehlung einer Wartezeit von 70 Tagen für beide Dosen.

Hinsichtlich der subkutanen Verabreichung von Doramectin lieferten die geprüften Studien keine zuverlässigen Daten für eine gültige Berechnung. Auf der Grundlage der vorliegenden Daten konnte keine Wartezeit für die subkutane Injektion von Doramectin festgelegt werden, weshalb die Verweise auf diese Art der Verabreichung aus der Produktliteratur gestrichen werden sollte.