

LISA I

**NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISTEEDE, LOOMALIIKIDE
JA MÜÜGILOA HOIDJATE NIMEKIRI ASJASSEPUUTUVATES LIIKMESRIIKIDES,
ISLANDIL JA NORRAS**

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Ravimi kaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Sagedus	Soovitav annus	Keeluaeg (liha ja piim)
Austria	Pfizer Corp. Austria Seidengasse 33-35 1071 Viin Austria	Dectomax 1% süstelahus veistele ja lammastele	10 mg /ml	Süstelahus	Veis ja lammas Mitte ravida loomi, kelle piima tarvitatakse inimestideks	Ühekordne annus	200 µg/kg kehakaalu kohta	Liha: Veis: 42 päeva Lammas: 40 päeva
Belgia	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	Dectomax	10 mg/ml	Süstelahus	Veis ja lammas	Ühekordne annus	200 µg/kg kehakaalu kohta	Liha: Veis: 42 päeva Lammas: 35 päeva Piim: Veis: 60 päeva Lammas: 70 päeva
Taani	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Taani	Dectomax Vet DK MT NO 15721	10 mg/ml	Süstelahus	Veis Mitte ravida veiseid, kelle piima tarvitatakse inimestideks.	Ühekordne annus	200 µg/kg kehakaalu kohta	Liha: 45 päeva Piim: Mitte kasutada hiljem kui 60 päeva enne oodatavat poegimist.
Soome	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsingi Soome	Dectomax Vet	10 mg/ml	Süstelahus	Veis, põhjapõder, siga Ei ole lubatud kasutada loomadel, kelle piima tarvitatakse laktatsiooni ajal inimestideks	Ühekordne annus	Veis ja põhjapõder: 200 µg / kg kehakaalu kohta Siga: 300 µg / kg kehakaalu kohta	Liha: Veis ja põhjapõder: 42 päeva Siga: 49 päeva Piim: Keeluaeg piimale 60 päeva mullikatel, põhjapõdradel ja loomadel laktatsioonita perioodil
Prantsusmaa	Pfizer 23/25 Ave du docteur Lannelongue 75014 Pariis Prantsusmaa	Dectomax	10 mg/ml	Süstelahus	Veis ja lammas Mitte kasutada piimalehmadel laktatsiooni ajal ega laktatsioonita perioodil ega piimalammastel	Ühekordne annus	Veis: 200 µg/kg kehakaalu kohta (ainult subk.) Lammas: 200 µg/kg kehakaalu kohta (subk. või intram.)	Liha: Veis: 42 päeva Lammas: 35 päeva (intram), 56 päeva (subk)
Saksamaa	Pfizer GmbH Pfizerstrasse 1 76139 Karlsruhe Saksamaa	Dectomax	10 mg/ml	Süstelahus	Veis ja lammas Ei ole lubatud kasutada lakteerivatel loomadel, kelle piima tarvitatakse inimestideks	Ühekordne annus	200 µg/kg kehakaalu kohta	Liha: Veis, lammas: 60 päeva

Liikmesriik	Müügiloo hoidja	Ravimi kaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Sagedus	Soovitav annus	Keeluaeg (liha ja piim)
Kreeka	Pfizer Hellas Alketou 5 11633 Pagrati – Athina Kreeka	Dectomax	10 mg/ml	Süstelahus	Lammas Veis Mitte kasutada piimalehmadel. Siga	Ühekordne annus	Lammas: 200 µg/kg kehakaalu kohta (subk., intram.) Veis: 200 µg/kg kehakaalu kohta (subk.) Siga: 300 µg/kg kehakaalu kohta (intram.)	Liha: Lammas: 35 päeva Veis: 42 päeva Siga: 49 päeva Piim: Lammas: mitte kasutada piimalammastel, sealhulgas tiinetel lammastel 50 päeva jooksul pärast poegimist Veis: mitte kasutada mittelakteerivatel piimalehmadel, sealhulgas tiinetel piimamullikatel 60 päeva jooksul pärast poegimist
Iirimaa	Pfizer Ltd. Walton Oaks, Dorking Road Tadworth, Surrey KT20 7NT England	Dectomax 1% süstelahus	10 mg/ml	Süstelahus	Veis ja lammas	Ühekordne annus	Veis: 200 µg/kg kehakaalu kohta Lammas: 300 µg/kg kehakaalu kohta	Liha Veis: 63 päeva Lammas: 63 päeva
Itaalia	Pfizer Italia SRL Via Valbondione 113 00188 Rooma Itaalia	Dectomax 1% (doramek-tiin)	10 mg/ml	Süstelahus	Veis, lammas ja siga Ei ole lubatud kasutada loomadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks	Ühekordne annus	Veis ja lammas: 200 µg/kg kehakaalu kohta Siga: 300 µg/kg kehakaalu kohta	Liha: Veis: 42 päeva Lammas: 35 päeva Siga: 37 päeva
Luksemburg	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	Dectomax	10 mg/ml	Süstimi-seks	Veis ja lammas Ei ole lubatud kasutada veistel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks. Mitte kasutada lammastel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks	Ühekordne annus	Veis: 200 µg/kg kehakaalu kohta (subk.) Lammas: 300 µg/kg kehakaalu kohta (subk. või intram.)	Liha: Veis: 42 päeva Lammas: 35 päeva Piim: Veis: mitte kasutada mittelakteerivatel lehmadel, sealhulgas tiinetel mullikatel 60 päeva jooksul enne poegimist. Lammas: Mitte kasutada viimase 70 päeva jooksul enne poegimist

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Ravimi kaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Sagedus	Soovitav annus	Keeluaeg (liha ja piim)
Holland	Pfizer Animal Health B.V. PO Box 37 2900 AA CAPELLE AAN DEN IJSSEL Holland	Dectomax (REG NL 9844) Prontax (REG NL 9884)	10 mg/ml	Süstelahus	Mittelakteerivad lambad (ravimeid on lubatud kasutada ka seal ja veisel)	Ühekordne annus, korrata, kui <i>P.ovis</i> infektsiooni nähud 14 päeva jooksul ei kao	200 µg/kg kehakaalu kohta	Liha: Veis: 75 päeva Lammas: 70 päeva Siga: 77 päeva Piim: Veis ja lammas: ravimit ei ole lubatud kasutada piimalammastel.
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park Edifício 10 2740-244 Porte Salvo Portugal	Dectomax süstelahus	10 mg/ml	Süstelahus	Veis, lammas ja siga	Ühekordne annus	Veis ja lammas: 200 µg / kg kehakaalu kohta Siga: 300 µg / kg kehakaalu kohta	Liha: Veis: 42 päeva. Lammas: 35 päeva Siga: 56 päeva Piim: Veis: Keelatud kasutada lakteerivatel lehmadel, mitte manustada 60 päeva enne poegimist Lammas: Keelatud kasutada lakteerivatel lammastel, mitte manustada 70 päeva enne poegimist
Hispaania	Pfizer Avda.De Europa, 20b Parque Empresarial La Moraleja 28108 ALCOBENDAS Hispaania	Dectomax süstelahus	10 mg/ml	Süstelahus	Veis ja lammas	Ühekordne annus	200 µg/kg kehakaalu kohta	Liha Veis: 42 päeva Lammas: 60 päeva
Rootsi	Pfizer AB Box 501 183 25 Täby Rootsi	Dectomax vet	10 mg/ml	Süstelahus	Veis, lammas, (põhjapõder)		Veis (ja põhjapõder): 200 µg/kg kehakaalu kohta (subk.) Lammas: 200 µg/kg kehakaalu kohta (subk. või intram.)	Liha: Veis: 49 päeva Lammas: 45 päeva (intram), 60 päeva (subk.) Põhjapõder: 42 päeva Piim: Veis: keelatud kasutada lakteerivatel lehmadel, mitte manustada vähem kui 60 päeva enne poegimist Lammas: keelatud kasutada lakteerivatel lammastel, mitte manustada vähem kui 70 päeva enne poegimist

Liikmesriik	Müügiloo hoidja	Ravimi kaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Sagedus	Soovitav annus	Keeluaeg (liha ja piim)
Ühendkuningriik	Pfizer Ltd Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ Ühendkuningriik	Dectomax süstelahus veistele ja lammastele	10 mg/ml	Süstelahus	Lammas ja veis Ei ole lubatud kasutada lakteerivatel lammastel ega lehmadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks		Lammas: 300 µg/kg kehakaalu kohta Veis: 200 µg/kg kehakaalu kohta	Liha: Veis: 70 päeva Lammas: 56 päeva Piim: Veis: Mitte kasutada mittelakteerivatel piimalehmadel, sealhulgas tiinetel mullikatel 60 päeva jooksul enne poegimist
Island	Pfizer A/S Vestre Gade 18 2650 Hvidovre Taani	Dextomax	1 %	Süstelahus	Veis, eriti härg Mitte kasutada lakteerivatel lehmadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks, isegi mitte puhkeperioodil Lammas: Mitte kasutada piimalammastel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks. Mitte kasutada tiinetel lammastel Siga	Ühekordne annus	Veis: 200 µg/kg kehakaalu kohta (subk.) Lammas: 200 µg/kg kehakaalu kohta (subk., intram.) Siga: 300 µg/kg kehakaalu kohta Väikesed sead < 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	Liha: Veis: 45 päeva. Lammas: 35 päeva Piim: Veis: Mitte kasutada tiinetel lehmadel 60 päeva enne poegimist. Lammas: Mitte kasutada piimalammastel vähemalt 70 päeva enne poegimist, kui piima kasutatakse inimtarbeks
Norra	Pfizer As, Norway Orion Pharma As Animal Health P.O. Box 52 0508 Oslo, Norra	Dectomax	10 mg/ml	Süstelahus	Veis, lammas, siga, põhjapõder Mitte kasutada lakteerivatel veistel, lammastel ega põhjapõtradel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks		Veis ja põhjapõder: 200 µg/kg kehakaalu kohta Lammas: 200 µg/kg kehakaalu kohta (subk., intram.), (Nematodirus 300 µg/kg kehakaalu kohta (subk., intram.)) Siga: 300 µg/kg kehakaalu kohta	Liha: Veis ja põhjapõder: 42 päeva Lammas: 45 päeva (intram.), 60 päeva (subk.) - Nematodirus battus 55 päeva (intram.), 70 päeva (subk.) Siga: 49 päeva Piim: Veis: Mitte kasutada viimased 60 päeva enne poegimist. Lammas: Mitte kasutada viimased 70 päeva enne poegimist.

LISA II
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

1. Sissejuhatus ja taust

Süstelahus Dectomax sisaldab doramektiini, mis on avermektiinide rühma kuuluv poolsünteetiline ühend, mis on ette nähtud veiste, lammaste, sigade ja põhjapõtrade sise- ja välisparasiitide raviks, välja arvatud lakteerivatel loomadel, kelle piima kasutatakse inimtarbeks. Ravimit on lubatud kasutada I lisas loetletud EL liikmesriikides ja EMP/EFTA riikides intramuskulaarse ja/või subkutaanse süstelahusena. Erinevates liikmesriikides on kehtestatud lammaste söödavatele kudede oluliselt erinevad keeluajad, 35 kuni 70 päeva.

Ühendkuningriiki taotles 27. jaanuaril 2004 veterinaarravimite komitee arvamust vastavalt nõukogu direktiivi 2001/82/EÜ artiklile 34 riikide asjaomaste pädevate ametiasutuste poolt lihale ja söödavatele kudede kehtestatud keeluaegade suhtes vastu võetud lahknevate otsuste kohta müügilubade väljastamisel lammastele süstitavatele ravimitele Dectomax.

Veterinaarravimite komitee algatas oma 10.-12. veebruari 2004. aasta koosolekul nõukogu direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 kohaselt menetluse doramektiini sisaldavate süstelahuste Dectomax kohta seisukoha võtmiseks. Küsimused olid seotud keeluaegadega ja esitati müügiloo hoidjatele 16. veebruaril 2004. Vastused esitati 17. juunil 2004.

Veterinaarravimite komitee võttis 7. septembril 2004 vastu otsuse, mille alusel soovitas kehtestada doramektiini sisaldavate süstelahuste intramuskulaarsel kasutamisel lammastel lihale ja söödavatele kudede keeluajaks 70 päeva.

Subkutaanselt manustatavate lahuste koha pealt soovitas komitee doramektiini subkutaanseks manustamiseks keeluaega mitte kehtestada ja et viited sellele manustamisteele tuleb ravimi tekstidest välja jätta.

17. septembril 2004. aastal informeeriti EMEA-d taotleja kavatsusest apelleerida Veterinaarravimite komitee otsuse vastu. Detailsed apelleerimise põhjused saadi kätte 8. novembril 2004. aastal.

Veterinaarravimite komitee oli varem hinnanud doramektiini jääkide piirnormide suhtes vastavalt nõukogu määrusele 2377/90. Veterinaarravimite komitee määras doramektiini toksikoloogiliselt aktsepteeritavaks päevaseks annuseks 0,5 µg/kg kehakaalu kohta (30 µg isiku kohta), mille aluseks oli täheldamatu efekti tase (NOEL) 0,1 mg/kg kehakaalu kohta päevas müdriaasi puhul, mida täheldati jahikoorte 3-kuulises toksilisuse uuringus, rakendades ohutusetegurit 200.

Doramektiin lülitati nõukogu määruse (EMÜ) nr 2377/90 I lisse ja lammaste puhul kehtestati järgmised jääkide piirnormid:

Lihaskude: 20 µg/kg
Maks: 50 µg/kg

Rasv: 100 µg/kg
Neerud: 30 µg/kg

2. Arutelu

2.1 Jääkide vähenemise uuringud

Müügiloo hoidja esitas seisukoha võtmiseks alustatud menetlusele kolm uuringut.

Esimeses uuringus manustati 32 lambale (2. rühm) doramektiini intramuskulaarselt annuses 300 µg/kg kehakaalu kohta 2 korral, 7-päevase intervalliga. Neljale lambale (3. rühm) manustati doramektiini intramuskulaarselt ühekordselt annuses 300 µg/kg kehakaalu kohta uuringupäeval 0. Ülejäänud 4 lammast (1. rühm) jäid ravimata kontrollrühma. 2. rühma loomad hukati (iga kord 2 isast ja 2 emast korraga) 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 ja 56 päeva möödumisel teisest ravist. 3. rühma loomad hukati 35. päeval pärast ravi. Igalt hukatud loomalt võeti maks, neerud, süstekoht ning rasva ja skeletilihase proovid. Doramektiini kontsentratsioon määrati iga koe kahes proovis (süstekohal neljas), kasutades valideeritud kõrgsurvevedelikkromatograafia (HPLC) menetlust (avastamispiir 0,5 µg/kg, kvantifitseerimispiir 2,5 µg/kg (rasvas 5 µg/kg)).

2. rühma loomadel, kes said kaks annust, sisaldasid kõige rohkem jääke süstekohtades, millele järgnesid maks ja rasv. Süstekohtades olid doramektiini kontsentratsioonid 7. päeval 709 – 5731 µg/kg, 14. päeval 326 – 4144 µg/kg, 21. päeval 96,3 – 1381 µg/kg, 28. päeval 40,1 – 754 µg/kg, 35. päeval 4,88 – 119 µg/kg, 42. päeval 24,4 – 185 µg/kg, 49. päeval vähem kui 2,5 – 94,3 ja 56. päeval vähem kui 2,5 – 31,5 µg/kg.

Ühekordse annuse saanud 3. rühma loomadel olid keskmised jäägid maksas ($2,56 - 7,72 \mu\text{g/kg}$), neerudes (vähem kui $2,5 - 2,58 \mu\text{g/kg}$), rasvas (vähem kui $2,5 - 17,4 \mu\text{g/kg}$) ja skeletilihases (vähem kui $2,5 - 4,89$) 35 päeva möödumisel kõik alla $10 \mu\text{g/kg}$. Süstekohal oli sel ajal jääke $67,3 - 144 \mu\text{g/kg}$. 2. ja 3. rühma andmete võrdlemisel selgus, et teise annuse manustamine ei mõjutanud jääkide kadumise profiili söödavates kudedes keeluaegadega ligikaudu 35 päeva.

Teises uuringus manustati 20 lambale subkutaanselt ^3H -raadiomärgistusega doramektiini annuses $300 \mu\text{g/kg}$. Veel 2 looma jäeti ravimata kontrollrühma. 4 lambast (2 isas-, 2 emaslooma) koosnevad rühmad hukati 14, 35, 42, 49 ja 56 päeva pärast ravi. Hukkamisel võeti maks, neerud, süstekoht ning rasva ja skeletilihase proovid. Koeproovid homogeniseeriti ja määrati doramektiini kontsentratsioon ühes alamproovis, kasutades valideeritud HPLC analüütilist menetlust (avastamispää 0,5 $\mu\text{g/kg}$, kvantifitseerimispää 2,5 $\mu\text{g/kg}$).

Suurimad doramektiini kontsentratsioonid maksas, neerudes, lihaskoes ja rasvas leiti 14. päeval (keskmised väärtused olid: maksas $38,8 \pm 14,5 \mu\text{g/kg}$; neerudes $12,3 \pm 7,4 \mu\text{g/kg}$; skeletilihases $9,8 \pm 4,6 \mu\text{g/kg}$ ja rasvas $62,2 \pm 25,6 \mu\text{g/kg}$). Kõigil muudel määramisaegadel olid doramektiini kontsentratsioonid maksas, neerudes ja skeletilihases kvantifitseerimispää või sellest madalamad. Rasvas olid jäägid kõigil ülejäänud määramisaegadel alla $8 \mu\text{g/kg}$. Doramektiini kontsentratsioonid süstekoha koes suuresti varieerusid ja keskmine tase jäi kõigil hukkamisaegadel üle jääkide piirnõrmi (14. päeval $629 \pm 829 \mu\text{g/kg}$, 35. päeval $108 \pm 101 \mu\text{g/kg}$, 42. päeval $25,5 \pm 42,4 \mu\text{g/kg}$, 49. päeval $103 \pm 101 \mu\text{g/kg}$ ja 56. päeval $112 \pm 106 \mu\text{g/kg}$).

Kolmandas uuringus uuriti uuesti teise uuringu süstekohtade kude, mille tulemused olid suuresti varieerunud. Pärast süstekohtade ülejäänud kudede ulatuslikku taashomogeniseerimist ($38-204 \text{ g}$) analüüsiti iga looma nelja 2,5 g alamproovi doramektiini määramiseks. Hoolimata ulatuslikust taashomogeniseerimisest ja alamproovide suuremast arvust varieerusid tulemused endiselt suuresti, kusjuures keskmised väärtused ületasid kõigil määramisaegadel jääkide piirnõrmi (14. päeval $1866,8 \pm 1725,9 \mu\text{g/kg}$, 35. päeval $267 \pm 283,1 \mu\text{g/kg}$, 42. päeval $81,8 \pm 60,1 \mu\text{g/kg}$, 49. päeval $261,4 \pm 302,6 \mu\text{g/kg}$ ja 56. päeval $82,8 \pm 66,4 \mu\text{g/kg}$).

2.2 Keeluaegade arvutamine

Keeluajad lähtusid süstekoha jääkide statistilistest arvutustest lihaskoe jääkide piirnõrmi suhtes, mida on soovitatud veterinaarravimite komitee töödokumendis süstekoha jääkide kohta (III/5933/94-EN). See lähenemisviis võimaldab tarbijat kõige paremini kaitsta.

Esimeses uuringus annab süstekoha koe keeluaja statistiline arvutus intramuskulaarse süsti järel vastavalt EMEA/CVMP/036/95-FINAL keeluajaks 70 päeva (ümardatuna täisnädalateks).

Teine ega kolmas uuring ei sobi keeluaja määramiseks pärast subkutaanset manustamist. Arvutamisel saadi keeluajaks 182 päeva, kuid veterinaarravimite komitee arvates ei anna see lähenemisviis püsivat tulemust, sest selle prognoosi kinnitamiseks puudub täpne hukkamisajal läbiviidud uuring ning ekstrapoleerimisega on süstekoha proovidest leitud jääkide kontsentratsiooni põhjal raske keeluaega piisavalt täpselt prognoosida. Süstekoha jääkide lihtsustatud arvestust ei ole võimalik läbi viia, sest enamikus proovides, mis võeti viimasel hukkamisperioodil (56 päeva), oli jääkide tase üle piirnõrmi $20 \mu\text{g/kg}$.

3. Järeldused ja soovitused

Veterinaarravimite komitee töödokumendis jääkide kohta süstekohal (III/5933/94-EN) soovitatakse käsitleda süstekohta ja jääke selles "tavalise" lihaskoena, kui üks sihtkudesid on lihaskude. Keeluaja arvutamisel tuleb lähtuda jääkide vähenemisest süstekohal alla jääkide piirnõrmi. Aktsepteeritava päevase annuse meetodit võib kasutada vaid sel juhul, kui lihaskude ei ole sihtkude ja seega lihaskoele ei ole jääkide piirnõrme kehtestatud.

Arutanud lisatud hindamisaruandes kirjeldatud küsimust, mis esitati seisukoha võtmiseks, soovitab komitee kehtestada doramektiini sisaldavate süstelahuste intramuskulaarsel kasutamisel lammastel lihale ja söödavatele kudedele keeluajaks 70 päeva. Kuigi teatavates liikmesriikides on näidustatud peale kõrgema annuse $300 \mu\text{g/kg}$ kehakaalu kohta ka väiksem annus $200 \mu\text{g/kg}$ kehakaalu kohta, ei ole selle väiksema annuse jääkide kohta andmeid esitatud. Seepärast soovitatakse kehtestada 70-päevane keeluaeg mõlema annuse kohta.

Subkutaanselt manustatava doramektiini kohta ei andnud vaadeldud uuringud usaldusväärseid andmeid, mille põhjal võib teha kehtivaid arvutusi. Kättesaadavate andmete põhjal ei saanud doramektiini subkutaanseks manustamiseks keeluaega kehtestada ja viited sellele manustamisteele tuleb ravimi tekstidest välja jätta.