

**ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES,  
LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES ESPÈCES ANIMALES ET LES TITULAIRES DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES  
CONCERNÉS, L'ISLANDE ET LA NORVÈGE**

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie du produit	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Fréquence	Dose recommandée	Temps d'attente (viande et lait)
Autriche	Pfizer Corp. Austria Seidengasse 33-35 1071 Vienne Autriche	Dectomax à 1% en solution injectable pour bovins et ovins	10 mg/ml	Solution injectable	Bovins et ovins Pas de traitement pour les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine	Dose unique	200 µg/kg pc	Viande: Bovins: 42 jours Ovins: 40 jours
Belgique	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	Dectomax	10 mg/ml	Solution injectable	Bovins et ovins	Dose unique	200 µg/kg pc	Viande: Bovins: 42 jours Ovins: 35 jours Lait: Bovins: 60 jours Ovins: 70 jours
Danemark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danemark	Dectomax Vet DK MT NO 15721	10 mg/ml	Solution injectable	Bovins Ne convient pas aux bovins producteurs de lait destiné à la consommation humaine.	Dose unique	200 µg/kg pc	Viande: 45 jours Lait: Ne pas utiliser après le 60 <sup>e</sup> jour avant vêlage attendu
Finlande	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlande	Dectomax Vet	10 mg/ml	Solution injectable	Ovins, rennes, porcins Ne convient pas aux animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine en période de lactation	Dose unique	Bovins et rennes: 200 µg/kg pc Porcins: 300 µg/kg pc	Viande: Bovins et rennes: 42 jours Porcins: 49 jours Lait: Période d'attente pour le lait de 60 jours pour les génisses, les rennes et les animaux durant la période de tarissement
France	Pfizer 23/25 Ave du docteur Lannelongue 75014 Paris France	Dectomax	10 mg/ml	Solution injectable	Bovins et ovins Ne pas utiliser chez la vache laitière en lactation ou tarissement et ne pas utiliser chez la brebis laitière	Dose unique	Bovins: 200 µg/kg pc (sous-cutanée seulement) Ovins: 200 µg/kg pc (sous-cutanée ou intra-musculaire)	Viande: Bovins: 42 jours Ovins: 35 jours (intra-musc); 56 jours (sous-cut)
Allemagne	Pfizer GmbH Pfizerstrasse 1 76139 Karlsruhe Allemagne	Dectomax	10 mg/ml	Solution injectable	Bovins et ovins Ne convient pas aux animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine en période de lactation	Dose unique	200 µg/kg pc	Viande: Bovins, ovins: 60 jours

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie du produit	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Fréquence	Dose recommandée	Temps d'attente (viande et lait)
Grèce	Pfizer Hellas Alketou 5 11633 Pagrati – Athina Grèce	Dectomax	10 mg/ml	Solution injectable	Ovins Bovins Ne convient pas à la vache laitière Porcins	Dose unique	Ovins: 200 µg/kg pc (sous-cut., intra-musculaire) Bovins: 200 µg/kg pc (sous-cut.) Porcins: 300 µg/kg pc (intra-musc.)	Viande: Ovins: 35 jours Bovins: 42 jours Porcins: 49 jours Lait: Ovins: Ne convient pas aux ovins laitiers, y compris la brebis laitière dans les 50 jours avant agnelage Bovins: Ne convient pas aux vaches laitières tarées, y compris aux génisses laitières gestantes dans les 60 jours avant vêlage
Irlande	Pfizer Ltd. Walton Oaks, Dorking Road Tadworth, Surrey KT20 7NT Angleterre	Dectomax à 1% Solution injectable	10 mg/ml	Solution injectable	Bovins et ovins	Dose unique	Bovins: 200 µg/kg pc Ovins: 300 µg/kg pc	Viande Bovins: 63 jours Ovins: 63 jours
Italie	Pfizer Italia SRL Via Valbondione 113 00188 Rome Italie	Dectomax à 1% (doramectine)	10 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins et porcins Ne convient pas aux animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine	Dose unique	Bovins et ovins: 200 µg/kg pc Porcins: 300 µg/kg pc	Viande: Bovins: 42 jours Ovins: 35 jours Porcins 37 jours
Luxembourg	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgique	Dectomax	10 mg/ml	Injection	Bovins et ovins Ne convient pas aux bovins producteurs de lait destiné à la consommation humaine. Ne convient pas aux ovins producteurs de lait destiné à la consommation humaine.	Dose unique	Bovins: 200 µg/kg pc (sous-cut.) Ovins: 300 µg/kg pc (sous-cut. ou intra-musculaire)	Viande: Bovins: 42 jours Ovins: 35 jours Lait: Bovins: Ne convient pas aux vaches laitières tarées, y compris aux génisses laitières gestantes dans les 60 jours avant vêlage Ovins: Ne pas utiliser durant les 70 derniers jours avant agnelage

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie du produit	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Fréquence	Dose recommandée	Temps d'attente (viande et lait)
Pays-Bas	Pfizer Animal Health B.V. PO Box 37 2900 AA CAPELLE AAN DEN IJSSEL Pays-Bas	Dectomax (REG NL 9844) Prontax (REG NL 9884)	10 mg/ml	Solution injectable	Ovins en période de non-lactation (produits également autorisés pour les porcins et les bovins)	Dose unique, répétée si signes que infection à <i>P. ovis</i> non disparue dans les 14 jours	200 µg/kg pc	Viande: Bovins: 75 jours Ovins: 70 jours Porcins: 77 jours Lait: Bovins et ovins: produit non autorisé pour ovins en période de lactation
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park Edificio 10 2740-244 Porte Salvo Portugal	Dectomax en solution injectable	10 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins et porcins	Dose unique	Bovins et ovins: 200 µg/kg pc Porcins: 300 µg/kg pc	Viande : Bovins: 42 jours. Ovins: 35 jours Porcins: 56 jours Lait: Bovins: Interdit chez la vache en lactation, ne pas administrer 60 jours avant vêlage. Ovins: Interdit chez les ovins en lactation, ne pas administrer 70 jours avant agnelage
Espagne	Pfizer Avda.De Europa, 20b Parque Empresarial La Moraleja 28108 ALCOBENDAS Espagne	Dectomax en solution injectable	10 mg/ml	Solution injectable	Bovins et ovins	Dose unique	200 µg/kg pc	Viande Bovins: 42 jours Ovins: 60 jours
Suède	Pfizer AB Box 501 183 25 Täby Suède	Dectomax vet	10 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins, (rennes)		Bovins (et rennes): 200 µg/kg pc (sous-cut.) Ovins: 200 µg/kg pc (sous-cut. ou intra-musculaire)	Viande: Bovins: 49 jours Ovins: 45 jours (intra-musc); 60 jours (sous-cut) Rennes: 42 jours Lait: Bovins: interdit chez la vache en lactation, ne pas administrer 60 jours avant vêlage. Ovins: interdit chez les ovins en lactation, ne pas administrer 70 jours avant agnelage

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie du produit	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Fréquence	Dose recommandée	Temps d'attente (viande et lait)
Royaume-Uni	Pfizer Ltd Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ Royaume-Uni	Dectomax en solution injectable pour bovins et ovins	10mg/ml	Solution injectable	Bovins et ovins Ne convient pas aux brebis ou vaches en lactation produisant du lait destiné à la consommation humaine		Ovins: 300 µg/kg pc Bovins: 200 µg/kg pc	Viande: Bovins: 70 jours Ovins : 56 jours Lait: Bovins: Ne convient pas aux vaches laitières tarées, y compris aux génisses gestantes dans les 60 jours avant vêlage
Islande	Pfizer A/S Vestre Gade 18 2650 Hvidovre Danemark	Dectomax	1 %	Solution injectable	Bovins, surtout les boeufs. Ne convient pas aux vaches en lactation produisant du lait destiné à la consommation humaine, même en période de repos Ovins: Ne convient pas à la brebis laitière produisant du lait destiné à la consommation humaine. Ne convient pas à la brebis gestante Porcins	Dose unique	Bovins: 200 µg/kg pc (sous-cut.) Ovins: 200 µg/kg pc (sous-cut., intra-musculaire) Porcins: 300 µg/kg pc Porcelets < 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	Viande : Bovins: 45 jours. Ovins: 35 jours Lait: Bovins: Ne convient pas à la vache gestante 60 jours avant vêlage Ovins: Ne pas utiliser chez la brebis laitière, pendant au moins 70 jours avant agnelage, si le lait est destiné à la consommation humaine
Norvège	Pfizer As, Norway Orion Pharma As Animal Health P.O. Box 52 0508 Oslo Norvège	Dectomax	10 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins, porcins, rennes Ne convient pas aux bovins, ovins ou rennes en lactation produisant du lait destiné à la consommation humaine		Bovins et rennes: 200 µg/kg pc Ovins: 200 µg/kg pc (sous-cut., intra-musculaire), ( <i>Nematodirus</i> 300 µg/kg pc (sous-cut., intra-musculaire)) Porcins: 300 µg/kg pc	Viande: Bovins et rennes: 42 jours Ovins: 45 jours (intra-musc), 60 jours (sous-cut.) - <i>Nematodirus battus</i> 55 jours (intra-musc.), 70 jours (sous-cutanée) Porcins: 49 jours Lait: Bovins : Ne pas administrer durant au moins 60 jours avant vêlage Viande: Ovins: Ne pas administrer durant au moins 70 jours avant agnelage

**ANNEXE II**  
**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### 1. Introduction et contexte

Le Dectomax en solution injectable contient de la doramectine, dérivé semi-synthétique de la famille des composés de l'ivermectine, destiné au traitement des parasites internes et externes des bovins, des ovins, des porcs et des rennes, à l'exclusion des animaux en lactation produisant du lait destiné à la consommation humaine. Le produit a été autorisé dans les États membres de l'UE et les États de l'EEE/AELE répertoriés à l'annexe I sous forme de solution injectable pour une administration par voie intramusculaire et/ou sous-cutanée aux espèces ovines. Les délais d'attente définis pour les tissus comestibles des espèces ovines par les différents États membres varient de 35 à 70 jours.

Le 27 janvier 2004, le Royaume Uni a demandé au CVMP de donner un avis selon l'article 34 de la directive du Conseil 2001/82/CE quant aux décisions divergentes des autorités nationales compétentes concernées pour la fixation des délais d'attente pour la viande et les abats lors de l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour les produits injectables Dectomax à utiliser sur les espèces ovines.

Au cours de sa réunion des 10-12 février 2004, le CVMP a ouvert une procédure de saisine en vertu de l'article 3 de la directive du Conseil 2001/82/CE pour les produits Dectomax sous forme de solution injectable contenant de la doramectine. Les questions identifiées concernaient les délais d'attente et ont été soumises aux titulaires de l'autorisation de mise sur le marché le 16 février 2004. Les réponses ont été soumises le 17 juin 2004.

Le 7 Septembre 2004, le CVMP a adopté un avis recommandant que le délai d'attente des solutions injectables contenant de la doramectine à usage intramusculaire chez les espèces ovines soit de 70 jours pour la viande et les abats. Pour l'administration par voie sous-cutanée chez les espèces ovines, le Comité a recommandé qu'aucun délai d'attente ne soit établi et que les mentions à cette voie d'administration soient retirées de la littérature du produit.

Le 17 Septembre 2004, une intention de recours contre de l'avis a été soumise à l'EMEA par le représentant des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché. Les motifs du recours ont été soumis à l'EMEA le 8 Novembre 2004.

Le CVMP avait préalablement évalué la doramectine en ce qui concerne l'établissement des limites maximales de résidus (LMR) conformément au règlement 2377/90 du Conseil. Le CVMP a établi une DJA (dose journalière acceptable) toxicologique de 0,5 µg/kg pc (30 µg/personne) pour la doramectine, basée sur la DSE (dose sans effets nocifs) de 0,1 mg/kg pc/jour pour la mydriase observée lors d'une étude de toxicité de 3 mois chez le chien de race « beagle » et appliquant un facteur de sécurité de 200.

La doramectine a été ajoutée à l'annexe I du règlement du Conseil (CEE) n° 2377/90 et les limites maximales de résidu suivantes ont été établies pour les espèces ovines:

Muscle: 20 µg/kg	Graisse: 100 µg/kg
Foie: 50 µg/kg	Reins: 30 µg/kg

### 2. Discussion

#### 2.1 Études de déplétion des résidus

Pour la procédure de saisine, le représentant du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté trois études.

Dans la première étude, trente-deux ovins (groupe 2) ont reçu une injection intramusculaire de doramectine à une dose de 300 µg/kg pc à 2 occasions, à 7 jours d'intervalle. Quatre ovins (groupe 3) ont reçu une injection intramusculaire unique de doramectine à une dose de 300 µg/kg pc au jour 0 de l'étude. Les 4 ovins restants (groupe 1) ont été utilisés comme témoins non traités. Les animaux du groupe 2 ont été sacrifiés (2 mâles et 2 femelles à chaque heure) à 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 et 56 jours après le second traitement. Les animaux du groupe 3 ont été sacrifiés au jour 35 après le traitement. Au moment de l'abattage, le foie, les reins, le site d'injection, des échantillons de graisse et de muscle squelettique ont été prélevés sur chaque animal. La concentration de doramectine dans les différents tissus a été déterminée dans des échantillons de tissu dupliqués (quatre exemplaires du site d'injection) en utilisant une procédure d'HPLC (chromatographie liquide à haute performance) validée (limite de détection 0,5 µg/kg, limite de quantification 2,5 µg/kg (5 µg/kg dans la graisse).

Dans le groupe 2 des animaux ayant reçu deux doses, les sites d'injection contenaient la quantité de résidus la plus élevée, suivis par le foie et la graisse. Dans les sites d'injection, les concentrations de doramectine étaient comprises entre 709 et 5 731 µg/kg à 7 jours, entre 326 et 4 144 µg/kg à 14 jours, entre 96,3 et 1 381 µg/kg à 21 jours, entre 40,1 et 754 µg/kg à 28 jours, entre 4,88 et 119 µg/kg à 35 jours, entre 24,4 et 185 µg/kg à 42 jours, entre moins de 2,5 et 94,3 à 49 jours et entre moins de 2,5 et 31,5 µg/kg à 56 jours.

Dans le groupe 3 des animaux ayant reçu une dose unique, la quantité moyenne de résidus était toujours inférieure à 10 µg/kg dans le foie (entre 2,56 et 7,72 µg/kg), les reins (moins de 2,5 à 2,58 µg/kg), la graisse (moins de 2,5 à 17,4 µg/kg) et le muscle squelettique (moins de 2,5 à 4,89) après 35 jours. La quantité de résidus au niveau du site d'injection était comprise entre 67,3 et 144 µg/kg à cette heure unique. La comparaison des données des groupes 2 et 3 indique que l'administration de la seconde dose n'affecte pas le profil de déplétion des tissus comestibles à des délais d'attente d'environ 35 jours.

Dans la deuxième étude, vingt ovins ont reçu une injection sous-cutanée de doramectine marquée au <sup>3</sup>H à une dose de 300 µg/kg. Deux autres animaux ont été utilisés comme témoins non traités. Des groupes de 4 ovins (2 mâles, 2 femelles) ont été sacrifiés à 14, 35, 42, 49 et 56 jours après le traitement. Au moment de l'abattage, le foie, les reins, le site d'injection, la graisse et le muscle squelettique ont été prélevés. Les échantillons de tissu ont été homogénéisés et la concentration de doramectine dans un sous-échantillon unique a été déterminée à l'aide d'une procédure de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) validée (limite de détection 0,5 µg/kg, limite de quantification 2,5 µg/kg).

Les concentrations les plus élevées de doramectine dans le foie, les reins, le muscle et la graisse ont été obtenues à 14 jours (les valeurs moyennes étaient les suivantes: foie, 38,8 ± 14,5 µg/kg ; reins, 12,3 ± 7,4 µg/kg ; muscle squelettique, 9,8 ± 4,6 µg/kg et graisse, 62,2 ± 25,6 µg/kg). À toutes les autres heures, les concentrations de doramectine dans le foie, les reins et le muscle squelettique étaient égales ou inférieures à la limite de quantification. Dans la graisse, les résidus étaient en dessous de 8 µg/kg à toutes les heures. Les concentrations de doramectine dans les tissus du site d'injection étaient très variables et la valeur moyenne est restée supérieure à la LMR à toutes les heures d'abattage (629 ± 829 µg/kg à 14 jours, 108 ± 101 µg/kg à 35 jours, 25,5 ± 42,4 µg/kg à 42 jours, 103 ± 101 µg/kg à 49 jours et 112 ± 106 µg/kg à 56 jours).

La troisième étude était une nouvelle analyse des tissus du site d'injection de la deuxième étude en raison de la forte variabilité des résultats obtenus. Après une ré-homogénéisation importante des tissus restants du site d'injection (38-204 g), quatre sous-échantillons de 2,5 g ont été analysés par animal afin de déterminer la concentration en doramectine. Malgré la ré-homogénéisation importante et le nombre accru de sous-échantillons, les résultats sont restés très variables avec des valeurs moyennes dépassant la LMR à toutes les heures (1 866,8 ± 1 725,9 µg/kg à 14 jours, 267 ± 283,1 µg/kg à 35 jours, 81,8 ± 60,1 µg/kg à 42 jours, 261,4 ± 302,6 µg/kg à 49 jours et 82,8 ± 66,4 µg/kg à 56 jours).

## 2.2 Calcul des délais d'attente

Les délais d'attente ont été obtenus à partir de calculs statistiques des résidus au site d'injection par rapport à la LMR du muscle, comme le recommande le document de travail du CVMP sur les résidus du site d'injection (III/5933//94-EN). Cette approche permet d'atteindre un degré élevé de protection du consommateur.

Pour la première étude, le calcul statistique du délai d'attente pour le tissu du site d'injection après injection intramusculaire conformément au document EMEA/CVMP/036/95-FINAL donne un délai de 70 jours (arrondi aux semaines entières).

Ni la deuxième, ni la troisième étude ne permettent de déterminer un délai d'attente après une administration sous-cutanée. Un délai d'attente de 182 jours a été calculé, mais d'après le CVMP, cette approche n'est pas viable car il n'existe actuellement aucune étude d'abattage confirmant cette hypothèse, et l'extrapolation, à partir de la concentration des résidus trouvés dans les échantillons au niveau du site d'injection pour déterminer un délai d'attente adéquat, est difficile. Une approche simplifiée des résidus au niveau du site d'injection n'est pas possible car les résidus dépassaient la

LMR de 20 µg/kg dans la plupart des échantillons prélevés lors la dernière période au cours de laquelle les animaux ont été sacrifiés (56 jours).

### **3. Conclusions et recommandations**

Le document de travail du CVMP sur les résidus au niveau du site d'injection (III/5933/94-EN) recommande que le site d'injection et ses résidus soient traités comme du muscle "normal" lorsque l'un des tissus cibles est du muscle. Le délai d'attente doit être basé sur la déplétion du résidu au-dessous de la LMR au niveau du site d'injection. Une approche de DJA doit être envisagée seulement lorsque le muscle n'est pas un tissu cible et qu'il n'existe donc pas de LMR pour le muscle.

Le comité, après avoir examiné la question comme indiqué dans le rapport d'évaluation ci-joint, recommande que le délai d'attente pour les solutions injectables contenant de la doramectine pour utilisation intramusculaire chez les ovins soit fixé à 70 jours pour la viande et les abats. Bien qu'une dose inférieure de 200 µg/kg pc soit également indiquée dans plusieurs États membres, ainsi qu'une dose plus élevée de 300 µg/kg pc, aucune donnée de résidus n'a été fournie pour cette dose inférieure. Par conséquent, la recommandation d'un délai d'attente de 70 jours s'applique aux deux doses.

En ce qui concerne la doramectine administrée par voie sous-cutanée, les études examinées n'ont pas fourni de données fiables permettant d'effectuer un calcul valable. Sur la base des données disponibles, aucun délai d'attente n'a pu être défini pour l'injection sous-cutanée de doramectine, et toute référence à l'administration par cette voie doit être retirée de la littérature relative au produit.