

## **ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI, DELLE VIE DI  
SOMMINISTRAZIONE, DELLE SPECIE ANIMALI E DEI TITOLARI DELLE  
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI  
INTERESSATI, IN ISLANDA E IN NORVEGIA**

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Denominaz. commerciale	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Frequenza	Dose raccomandata	Tempo di sospensione (carne e latte)
Austria	Pfizer Corp. Austria Seidengasse 33 -35 1071 Vienna Austria	Dectomax 1% Injektions- lösung für Rinder und Schafe	10 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini e ovini Da non usare in animali che producono latte destinato al consumo umano	Dose unica	200 µg/kg pc	Carne: Bovini: 42 giorni Ovini: 40 giorni
Belgio	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgio	Dectomax	10 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini e ovini	Dose unica	200 µg/kg pc	Carne: Bovini: 42 giorni Ovini: 35 giorni Latte: Bovini: 60 giorni Ovini: 70 giorni
Danimarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danimarca	Dectomax Vet DK MT NO 15721	10 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Non indicato nei bovini che producono latte per consumo umano.	Dose unica	200 µg/kg pc	Carne: 45 giorni Latte: Da non usare nel periodo di almeno 60 giorni prima del parto previsto.
Finlandia	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Dectomax Vet	10 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, renne, suini Uso vietato in animali in lattazione che producono latte per consumo umano	Dose unica	Bovini e renne: 200 µg/kg pc Suini: 300 µg/kg pc	Carne: Bovini e renne: 42 giorni Suini: 49 giorni Latte: Tempo di sospensione per il latte: 60 giorni per giovenche, renne e animali durante il periodo asciutto
Germania	Pfizer GmbH Pfizerstrasse 1 76139 Karlsruhe Germania	Dectomax	10 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini e ovini Non permesso in animali in lattazione che producono latte per consumo umano	Dose unica	200 µg/kg pc	Carne: Bovini, ovini: 60 giorni

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Denominaz. commerciale	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Frequenza	Dose raccomandata	Tempo di sospensione (carne e latte)
Grecia	Pfizer Hellas Alketou 5 11633 Pagrati – Athina Grecia	Dectomax	10 mg/ml	Soluzione iniettabile	Ovini: Bovini Uso vietato in mucche da latte. Suini	Dose unica	Ovini: 200 µg/kg pc (sc, im) Bovini: 200 µg/kg pc (sc) Suini: 300 µg/kg pc (im)	Carne: Ovini: 35 giorni Bovini: 42 giorni Suini: 49 giorni Latte: Ovini: Uso vietato in ovini da latte, comprese pecore gravide a partire da 50 giorni dal parto Bovini: Uso vietato in vacche da latte non in lattazione comprese giovenche da latte gravide a partire da 60 giorni dal parto
Irlanda	Pfizer Ltd. Walton Oaks, Dorking Road Tadworth, Surrey KT20 7NT Inghilterra	Dectomax 1% Soluzione iniettabile	10 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini e ovini	Dose unica	Bovini: 200 µg/kg pc Ovini: 300 µg/kg pc	Carne: Bovini: 63 giorni Ovini: 63 giorni
Italia	Pfizer Italia SRL Via Valbondione 113 00188 Roma Italia	Dectomax 1% (doramectin)	10 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, ovini e suini Uso vietato in animali che producono latte per consumo umano	Dose unica	Bovini e ovini: 200 µg/kg pc Suini: 300 µg/kg pc	Carne: Bovini: 42 giorni Ovini: 35 giorni Suini: 37 giorni
Lussemburgo	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgio	Dectomax	10 mg/ml	Iniezione	Bovini e ovini Non indicato nei bovini che producono latte per consumo umano. Non indicato negli ovini che producono latte per consumo umano.	Dose unica	Bovini: 200 µg/kg pc (sc) Ovini: 300 µg/kg pc (sc o im)	Carne: Bovini: 42 giorni Ovini: 35 giorni Latte: Bovini: Uso vietato in vacche da latte in asciutta comprese giovenche gravide a partire da 60 giorni prima del parto Ovini: Uso vietato negli ultimi 70 giorni prima del parto

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Denominaz. commerciale	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Frequenza	Dose raccomandata	Tempo di sospensione (carne e latte)
Paesi Bassi	Pfizer Animal Health B.V. PO Box 37 2900 AA CAPELLE AAN DEN IJSSEL Paesi Bassi	Dectomax (REG NL 9844) Prontax (REG NL 9884)	10 mg/ml	Soluzione iniettabile	Ovini non in lattazione (prodotti anche autorizzati per trattamento di suini e bovini)	Dose unica, ripetuta se i segni dell'infezione <i>P. ovis</i> persistono dopo 14 giorni	200 µg/kg pc	Carne: Bovini: 75 giorni Ovini: 70 giorni Suini: 77 giorni Latte: Bovini e ovini: prodotto vietato per ovini in lattazione
Portogallo	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park Edificio 10 2740-244 Porte Salvo Portogallo	Dectomax soluzione iniettabile	10 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, ovini e suini	Dose unica	Bovini e ovini: 200 µg/kg pc Suini: 300 µg/kg pc	Carne: Bovini: 42 giorni Ovini: 35 giorni Suini: 56 giorni Latte: Bovini: Vietato in bovini in lattazione, da non somministrare a partire da 60 giorni prima del parto Ovini: Vietato in ovini in lattazione, da non somministrare a partire da 70 giorni prima del parto
Spagna	Pfizer Avda.De Europa, 20b Parque Empresarial La Moraleja 28108 ALCOBENDAS Spagna	Dectomax soluzione iniettabile	10 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini e ovini	Dose unica	200 µg/kg pc	Carne: Bovini: 42 giorni Ovini: 60 giorni
Svezia	Pfizer AB Box 501 183 25 Täby Svezia	Dectomax vet	10 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, ovini, (renne)		Bovini (e renne): 200 µg/kg pc (sc) Ovini: 200 µg/kg pc (sc o im)	Carne: Bovini: 49 giorni Ovini: 45 giorni (i.m.); 60 giorni (s.c.) Renna: 42 giorni Latte: Bovini: vietato in bovini in lattazione, da non somministrare a partire da 60 giorni prima del parto Ovini: vietato in ovini in lattazione, da non somministrare a partire da 70 giorni prima del parto

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Denominaz. commerciale	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Frequenza	Dose raccomandata	Tempo di sospensione (carne e latte)
Regno Unito	Pfizer Ltd Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ Regno Unito	Dectomax soluzione iniezzabile per bovini ed ovini	10mg/ml	Soluzione iniezzabile	Ovini e bovini Uso vietato in pecore e vacche in lattazione destinate a produrre latte per consumo umano		Ovini: 300 µg/kg pc Bovini: 200 µg/kg pc	Carne: Bovini: 70 giorni Ovini: 56 giorni Latte: Bovini: Uso vietato in vacche da latte in asciutta comprese giovenche gravide a partire da 60 giorni prima del parto
Islanda	Pfizer A/S Vestre Gade 18 2650 Hvidovre Danimarca	Dectomax	1 %	Soluzione iniezzabile	Bovini specialm. manzi. Uso vietato in vacche in lattazione che producono latte per consumo umano, anche in periodo di riposo Ovini: Non indicato in pecore da latte che producono latte per consumo umano. Non indicato in pecore gravide Suini	Dose unica	Bovini: 200 µg/kg pc (sc) Ovini: 200 µg/kg pc (sc, im) Suini: 300 µg/kg pc Suinetti < 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	Carne: Bovini: 45 giorni Ovini: 35 giorni Latte: Bovini: Uso vietato in vacche gravide 60 giorni prima del parto. Ovini: Uso vietato in pecore da latte per almeno 70 giorni prima del parto, se il latte è destinato a consumo umano
Norvegia	Pfizer As, Norway Orion Pharma As Animal Health P.O. Box 52 0508 Oslo, Norvegia	Dectomax	10 mg/ml	Soluzione iniezzabile	Bovini, ovini, suini, renne Uso vietato in bovini, pecore e renne in lattazione destinate a produrre latte per consumo umano		Bovini e renne: 200 µg/kg pc Ovini: 200 µg/kg pc (sc, im), (Nematodirus) 300 µg/kg pc (sc, im) Suini: 300 µg/kg pc	Carne: Bovini e renne: 42 giorni Ovini: 45 giorni (im), 60 giorni (sc) - Nematodirus battus 55 giorni (im), 70 giorni (sc) Suini: 49 giorni Latte: Bovini: Uso vietato negli ultimi 60 giorni prima del parto Ovini: Uso vietato negli ultimi 70 giorni prima del parto

**ALLEGATO II**  
**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### 1. Introduzione e antefatti

La soluzione iniettabile Dectomax contiene il principio attivo doramectina, un composto semisintetico della famiglia dell'ivermectina, usato come antiparassitario contro i parassiti interni ed esterni di bovini, ovini, suini e renne, a esclusione degli animali in lattazione che producono latte destinato al consumo umano. Il prodotto è stato autorizzato negli Stati membri dell'Unione europea e nei paesi del SEE/EFTA elencati nell'allegato I come soluzione iniettabile per via intramuscolare e/o sottocutanea. I periodi di sospensione fissati dai vari Stati membri per i tessuti commestibili degli ovini divergono in maniera considerevole, da 35 a 70 giorni.

Il 27 gennaio 2004 il Regno Unito ha adito il CVMP perché esprimesse un parere ai sensi dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE del Consiglio in merito alle decisioni divergenti emesse dalle varie autorità nazionali competenti sui periodi di sospensione per carne e frattaglie all'atto della concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i prodotti medicinali Dectomax in soluzione iniettabile destinati agli ovini.

Nel corso della riunione del 10-12 febbraio 2004 il CVMP ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE per i prodotti medicinali Dectomax in soluzione iniettabile contenenti doramectina. Le questioni sottoposte al parere del CVMP riguardavano i periodi di sospensione e sono state rese note ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 16 febbraio 2004. Le risposte sono state trasmesse il 17 giugno 2004.

Il 7 settembre 2004, il CVMP ha adottato un'opinione in cui si raccomanda che il periodo di sospensione per le soluzioni iniettabili contenenti doramectina per uso intramuscolare negli ovini sia di 70 giorni per carne e frattaglie. Per quanto riguarda la doramectina somministrata per via sottocutanea negli ovini, la raccomandazione del Comitato è che non possa essere stabilito alcun periodo di sospensione e che ogni riferimento a tale via di somministrazione venga eliminato dalla letteratura concernente il prodotto.

Il 17 Settembre 2004, il rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato all'EMA l'intenzione di appellarsi contro l'opinione. Le basi per l'appello sono state presentate all'EMA il giorno 8 Novembre 2004.

Il CVMP aveva precedentemente valutato la doramectina per la determinazione dei limiti massimi di residui (MRL) in conformità con il regolamento n. 2377/90/CEE del Consiglio. Il CVMP aveva stabilito per questo principio attivo un'ADI (assunzione quotidiana accettabile) di 0,5 µg/kg di peso corporeo (30 µg/persona), sulla base di una NOEL (dose priva di effetti osservabili) per la midriasi di 0,1 mg/kg peso corporeo/giorno stabilita nel corso di uno studio di tossicità di tre mesi condotto su cani di razza Beagle e applicando un fattore di sicurezza 200.

La doramectina è stata inclusa nell'allegato I del regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio, fissando per gli ovini i seguenti limiti massimi di residui:

Muscolo: 20 µg/kg	Grasso: 100 µg/kg
Fegato: 50 µg/kg	Rene: 30 µg/kg

### 2. Discussione

#### 2.1 Studi della deplezione dei residui

Per la procedura di deferimento il rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha trasmesso tre studi.

Nel primo studio la doramectina è stata somministrata per via intramuscolare a trentadue pecore (gruppo 2) a una dose di 300 µg/kg di peso corporeo in 2 momenti diversi, a 7 giorni di distanza l'uno dall'altro. A quattro pecore (gruppo 3) la doramectina è stata somministrata per via intramuscolare in dose unica di 300 µg/kg di peso corporeo il giorno 0 dello studio. Le rimanenti 4 pecore (gruppo 1) sono state utilizzate come gruppo di controllo non trattato. Gli animali del gruppo 2 sono stati sacrificati (2 maschi e 2 femmine per volta) nei giorni 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 e 56 dopo il secondo trattamento. Gli animali del gruppo 3 sono stati sacrificati il giorno 35 successivo al trattamento. Al momento dell'uccisione sono stati prelevati da ciascun animale fegato, reni, il sito dell'iniezione nonché campioni di grasso e muscolo scheletrico. La concentrazione di doramectina nei vari tessuti è

stata calcolata in due campioni di tessuto (quattro nel caso dei siti di iniezione) con una procedura validata di cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC) (limite di rilevazione 0,5 µg/kg, limite di quantificazione 2,5 µg/kg (5 µg/kg nel grasso)).

Negli animali del gruppo 2 a cui erano state somministrate due dosi di farmaco, la più alta quantità di residui era contenuta nel sito di iniezione, seguito da fegato e grasso. Nei siti dell'iniezione le concentrazioni di doramectina erano comprese tra 709 e 5731 µg/kg il giorno 7, tra 326 e 4144 µg/kg il giorno 14, tra 96,3 e 1381 µg/kg il giorno 21, tra 40,1 e 754 µg/kg il giorno 28, tra 4,88 e 119 µg/kg il giorno 35, tra 24,4 e 185 µg/kg il giorno 42, tra meno di 2,5 e 94,3 il giorno 49 e tra meno di 2,5 e 31,5 µg/kg il giorno 56.

Negli animali del gruppo 3 che avevano ricevuto il farmaco in dose unica la quantità media di residui era in tutti i casi inferiore a 10 µg/kg nel fegato (compresa tra 2,56 e 7,72 µg/kg), nei reni (compresa tra meno di 2,5 e 2,58 µg/kg), nel grasso (compresa tra meno di 2,5 e 17,4 µg/kg) e nel muscolo scheletrico (compresa tra meno di 2,5 e 4,89) dopo 35 giorni. Nello stesso punto temporale la presenza di doramectina nel sito dell'iniezione variava da 67,3 a 144 µg/kg. Il confronto dei dati ottenuti con gli animali dei gruppi 2 e 3 indicava che la somministrazione della seconda dose non interferiva con il profilo della deplezione nei tessuti commestibili in caso di sospensione fissata a circa 35 giorni.

Nel secondo studio è stata somministrata a venti pecore per via sottocutanea doramectina radiomarcata con tritio alla dose di 300 µg/kg. Come controllo sono stati utilizzati altri 2 animali. Gli animali sono stati sacrificati a gruppi di 4 (2 maschi, 2 femmine) nei giorni 14, 35, 42, 49 e 56 dopo il trattamento. Al momento dell'uccisione sono stati prelevati da ciascun animale fegato, reni, il sito dell'iniezione nonché grasso e muscolo scheletrico. I campioni di tessuto sono stati omogeneizzati e la concentrazione di doramectina è stata calcolata in un unico sottocampione utilizzando un metodo analitico HPLC (cromatografia liquida ad alta risoluzione) validato (limite di rilevazione 0,5 µg/kg, limite di quantificazione 2,5 µg/kg).

Le più alte concentrazioni di doramectina si sono osservate dopo 14 giorni in fegato, rene, muscolo e grasso (valori medi: fegato  $38,8 \pm 14,5$  µg/kg; rene  $12,3 \pm 7,4$  µg/kg; muscolo scheletrico  $9,8 \pm 4,6$  µg/kg; grasso  $62,2 \pm 25,6$  µg/kg). In tutti gli altri punti temporali le concentrazioni di doramectina in fegato, rene e muscolo scheletrico erano uguali o inferiori al limite di quantificazione. Nel grasso i residui erano inferiori a 8 µg/kg in tutti i restanti punti temporali. Le concentrazioni di doramectina nel tessuto del sito dell'iniezione erano molto variabili; al momento dell'uccisione degli animali il valore medio si manteneva sempre sopra l'MRL ( $629 \pm 829$  µg/kg il giorno 14,  $108 \pm 101$  µg/kg il giorno 35,  $25,5 \pm 42,4$  µg/kg il giorno 42,  $103 \pm 101$  µg/kg il giorno 49 e  $112 \pm 106$  µg/kg il giorno 56).

Il terzo studio consisteva in una nuova analisi del tessuto prelevato dal sito dell'iniezione nel corso del secondo studio, in considerazione dell'elevata variabilità dei risultati ottenuti. Dopo la riomogeneizzazione estensiva del rimanente tessuto prelevato nel sito di iniezione (38-204 g) sono stati analizzati 4 sottocampioni di 2,5 g per ciascun animale al fine di determinare la concentrazione di doramectina. Nonostante la riomogeneizzazione estensiva e l'aumentato numero di sottocampioni i risultati sono rimasti estremamente variabili, con valori medi superiori all'MRL in tutti i punti temporali ( $1866,8 \pm 1725,9$  µg/kg il giorno 14,  $267 \pm 283,1$  µg/kg il giorno 35,  $81,8 \pm 60,1$  µg/kg il giorno 42,  $261,4 \pm 302,6$  µg/kg il giorno 49 e  $82,8 \pm 66,4$  µg/kg il giorno 56).

## 2.2 Calcolo dei periodi di sospensione

I periodi di sospensione erano il risultato di calcoli statistici dei residui presenti nel sito di iniezione relativi all'MRL del muscolo, in conformità con le raccomandazioni riportate nel documento di lavoro del CVMP sui residui nei siti dell'iniezione (III/5933//94-EN). Questo approccio garantisce la massima protezione dei consumatori.

Per il primo studio il calcolo statistico del periodo di sospensione per il tessuto prelevato dal sito dell'iniezione successivamente alla somministrazione per via intramuscolare in conformità con il documento EMEA/CVMP/036/95-DEF dà come risultato un periodo di 70 giorni (arrotondato alla settimana intera).

Né il secondo né il terzo studio sono adatti per la determinazione del periodo di sospensione dopo un'iniezione sottocutanea. È stato calcolato un periodo di sospensione di 182 giorni, ma nel parere del CVMP questo approccio non è sostenibile, poiché non esistono studi effettuati al momento effettivo

della macellazione che confermino questa previsione e l'extrapolazione del dato dalla concentrazione di residui trovata nei campioni prelevati nel sito di iniezione per prevedere un periodo di sospensione adeguato è alquanto difficile. Non è possibile elaborare un approccio semplificato alla concentrazione di residui nel sito di iniezione, dal momento che nella maggior parte dei campioni prelevati negli ultimi giorni prima dell'uccisione (il giorno 56) i residui superavano l'MRL di 20 µg/kg.

### **3. Conclusioni e raccomandazioni**

Il documento di lavoro del CVMP sulle concentrazioni di residui nel sito di iniezione (III/5933/94-EN) raccomanda che il sito di iniezione stesso e i suoi residui siano trattati come muscolo "normale" nel caso in cui uno dei tessuti bersaglio sia un muscolo. Il periodo di sospensione deve essere calcolato sulla deplezione dei residui a valori inferiori all'MRL in corrispondenza del sito di iniezione. L'approccio ADI deve essere adottato soltanto nel caso in cui il muscolo non sia un tessuto bersaglio e, di conseguenza, non vi sia alcun MRL per il muscolo.

Il Comitato, considerata la questione esposta nella relazione di valutazione del deferimento allegata, raccomanda che il periodo di sospensione per le soluzioni iniettabili contenenti doramectina per uso intramuscolare negli ovini sia di 70 giorni per carne e frattaglie. Sebbene alcuni Stati membri indichino una dose inferiore (200 µg/kg di peso corporeo) oltre alla dose superiore (300 µg/kg di peso corporeo), per la dose inferiore non sono stati forniti dati relativi ai residui. Pertanto, la raccomandazione di un periodo di sospensione di 70 giorni va applicata a entrambi i dosaggi.

Per quanto riguarda la doramectina somministrata per via sottocutanea gli studi riesaminati non hanno messo a disposizione dati affidabili su cui fondare un calcolo valido. Sulla base dei dati disponibili non era possibile stabilire un periodo di sospensione per la somministrazione di doramectina per via sottocutanea; pertanto, i riferimenti a questa modalità di somministrazione devono essere eliminati dalla letteratura concernente il prodotto.