

BIJLAGE I

**LIJST VAN NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN, WIJZEN VAN
TOEDIENING, DIERSOORTEN EN HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN IN DE DESBETREFFENDE LIDSTATEN, IJSLAND
EN NOORWEGEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Handelsnaam van het product	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Frequentie	Aanbevolen dosis	Wachttijd (vlees en melk)
Oostenrijk	Pfizer Corp. Austria Seidengasse 33-35 1071 Wenen Oostenrijk	Dectomax 1% Injektionslösung für Rinder und Schafe	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee en schapen Geen behandeling van dieren die melk voor menselijke consumptie produceren	Eenmalige dosis	200 µg/kg lichaamsgewicht	Vlees: Rundvee: 42 dagen Schapen: 40 dagen
België	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve België	Dectomax	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee en schapen	Eenmalige dosis	200 µg/kg lichaamsgewicht	Vlees: Rundvee: 42 dagen Schapen: 35 dagen Melk: Rundvee: 60 dagen Schapen: 70 dagen
Denemarken	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK 2750 Ballerup	Dectomax Vet DK MT NO 15721	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Niet voor gebruik bij rundvee dat melk voor menselijke consumptie produceert	Eenmalige dosis	200 µg/kg lichaamsgewicht	Vlees: 45 dagen Melk: Niet voor gebruik later dan 60 dagen vóór de verwachte kalfsdatum.
Finland	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dectomax Vet	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee, rendieren, varkens Niet toegestaan voor gebruik bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren tijdens lactatie	Eenmalige dosis	Rundvee en rendieren: 200 µg / kg lichaamsgewicht Varkens: 300 µg / kg lichaamsgewicht	Vlees: Rundvee en rendieren: 42 dagen Varkens: 49 dagen Melk: Wachttijd voor melk 60 dagen voor vaarzen, rendieren en dieren tijdens de droogstand
Frankrijk	Pfizer 23/25 Ave du docteur Lannelongue 75014 Parijs Frankrijk	Dectomax	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee en schapen Niet voor gebruik bij melkkoeien tijdens lactatie of droogzetten en niet voor gebruik bij melkkoeien	Eenmalige dosis	Vee: 200 µg/kg lichaamsgewicht (alleen subcutaan) Schapen: 200 µg/kg lichaamsgewicht (subcutaan of intramusculair)	Vlees: Rundvee: 42 dagen Schapen: 35 dagen (im), 56 dagen (sc)
Duitsland	Pfizer GmbH Pfizerstrasse 1 76139 Karlsruhe Duitsland	Dectomax	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee en schapen Niet toegestaan voor gebruik bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren	Eenmalige dosis	200 µg/kg lichaamsgewicht	Vlees: Rundvee, schapen: 60 dagen

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Handels-naam van het product	Sterkte	Farma-ceutische vorm	Diersoort	Frequentie	Aanbevolen dosis	Wachttijd (vlees en melk)
Griekenland	Pfizer Hellas Alketou 5 11633 Pagrati – Athene Griekenland	Dectomax	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Schapen Rundvee Niet voor gebruik bij melkkoeien. Varkens	Eenmalige dosis	Schapen: 200 µg/kg lichaamsgewicht (subcutaan, intramusculair) Rundvee: 200 µg/kg lichaamsgewicht (subcutaan) Varkens: 300 µg/kg lichaamsgewicht (intramusculair)	Vlees: Schapen: 35 dagen Rundvee: 42 dagen Varkens: 49 dagen Melk: Schapen: Niet gebruiken bij melkschapen, met inbegrip van drachtige ooien binnen 50 dagen van het lammeren Rundvee: niet gebruiken bij niet- lacterende melkkoeien met inbegrip van drachtige melkvaarzen binnen 60 dagen van het kalven.
Ierland	Pfizer Ltd. Walton Oaks, Dorking Road Tadworth, Surrey KT20 7NT Engeland	Dectomax 1% Injectable solution	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee en schapen	Eenmalige dosis	Rundvee: 200 µg/kg lichaamsgewicht Schapen: 300 µg/kg lichaamsgewicht	Vlees Rundvee: 63 dagen Schapen: 63 dagen
Italië	Pfizer Italia SRL Via Valbondione 113 00188 Rome Italië	Dectomax 1% (doramectin)	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee, schapen en varkens Gebruik niet toegestaan voor dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.	Eenmalige dosis	Rundvee en schapen: 200 µg/kg lichaamsgewicht Varkens: 300 µg/kg lichaamsgewicht	Vlees: Rundvee: 42 dagen Schapen: 35 dagen Varkens: 37 dagen
Luxemburg	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la- Neuve België	Dectomax	10 mg/ml	Injectie	Rundvee en schapen Niet toegestaan voor gebruik bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren. Niet voor gebruik bij schapen die melk voor menselijke consumptie produceren	Eenmalige dosis	Rundvee: 200 µg/kg lichaamsgewicht (subcutaan) Schapen: 300 µg/kg lichaamsgewicht (subcutaan of intramusculair)	Vlees: Rundvee: 42 dagen Schapen: 35 dagen Melk: Rundvee: niet gebruiken bij droogstaande melkkoeien met inbegrip van drachtige vaarzen binnen 60 dagen van het kalven. Schapen: Niet voor gebruik in de laatste 70 dagen vóór het lammeren

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Handels-naam van het product	Sterkte	Farma-ceutische vorm	Diersoort	Frequentie	Aanbevolen dosis	Wachttijd (vlees en melk)
Nederland	Pfizer Animal Health B.V. Postbus 37 2900 AA CAPELLE AAN DEN IJSSEL Nederland	Dectomax (REG NL 9844) Prontax (REG NL 9884)	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Niet-lacterende schapen (producten ook toegestaan voor gebruik bij varkens en rundvee)	Eenmalige dosis, herhaald als de tekenen van infectie met <i>P. ovis</i> niet verdwijnen binnen 14 dagen	200 µg/kg lichaamsgewicht	Vlees: Rundvee: 75 dagen Schapen: 70 dagen Varkens: 77 dagen Melk: Rundvee en schapen: product niet toegestaan voor melkschapen.
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park Edifício 10 2740-244 Porte Salvo Portugal	Dectomax solution injectable	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee, schapen en varkens	Eenmalige dosis	Rundvee en schapen: 200 µg / kg lich. gew. Varkens: 300 µg / kg lich. gew	Vlees: Rundvee: 42 dagen. Schapen: 35 dagen. Varkens: 56 dagen Melk: Rundvee: Verboden voor lacterende koeien, mag niet worden toegediend 60 dagen vóór de kalfdatum Schapen: Verboden voor lacterende schapen, mag niet worden toegediend 70 dagen vóór het lammeren
Spanje	Pfizer Avda.De Europa, 20b Parque Empresarial La Moraleja 28108 ALCOBENDAS Spanje	Dectomax solution injectable	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee en schapen	Eenmalige dosis	200 µg/kg lichaamsgewicht	Vlees: Rundvee: 42 dagen Schapen: 60 dagen
Zweden	Pfizer AB Box 501 183 25 Täby Zweden	Dectomax vet	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee, schapen, (rendieren)		Rundvee (en rendieren): 200 µg/kg lich. gew. (subcutaan) Schapen: 200 µg/kg lich.gew. (subcutaan of intramusculair)	Vlees: Rundvee: 49 dagen Schapen: 45 dagen (im); 60 dagen (sc) Rendier: 42 dagen Melk: Rundvee: verboden bij lacterende koeien, mag niet worden toegediend minder dan 60 dagen vóór de kalfdatum Schapen: verboden bij lacterende schapen, mag niet worden toegediend minder dan 70 dagen vóór het lammeren

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Handels-naam van het product	Sterkte	Farma-ceutische vorm	Diersoort	Frequentie	Aanbevolen dosis	Wachttijd (vlees en melk)
Verenigd Koninkrijk	Pfizer Ltd Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ Verenigd Koninkrijk	Dectomax Injectable Solution for Cattle and Sheep	10mg/ ml	Oplossing voor injectie	Schapen en rundvee Niet toegestaan voor gebruik bij lacterende oaien of koeien die melk voor menselijke consumptie produceren		Schapen: 300 µg/kg lichaamsgewicht Rundvee: 200 µg/kg lichaamsgewicht	Vlees: Rundvee: 70 dagen Schapen: 56 dagen Melk: Rundvee: Niet gebruiken bij droogstaande melkkoeien met inbegrip van drachtige vaarzen binnen 60 dagen van het kalven
IJsland	Pfizer A/S Vestre Gade 18 2650 Hvidovre Denemarken	Dextomax	1 %	Oplossing voor injectie	Rundvee, speciaal ossen, niet voor gebruik bij lacterende koeien die melk voor menselijke consumptie produceren, zelfs in de rustperiode Schapen: niet voor gebruik bij melkoeien die melk voor menselijke consumptie produceren. Niet voor gebruik bij drachtige oaien Varkens	Eenmalige dosis	Rundvee: 200 µg/kg lichaamsgewicht (subcutaan) Schapen: 200 µg/kg lich. gew. (subcutaan, intramusculair) Varkens: 300 µg/kg lichaamsgewicht Kleine varkens < 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	Vlees: Rundvee: 45 dagen. Schapen: 35 dagen Melk: Rundvee: Mag niet gebruikt worden voor drachtige koeien 60 dagen vóór het kalven. Schapen: Mag niet gebruikt worden bij melkoeien, gedurende ten minste 70 dagen vóór het lammeren, als de melk gebruikt zal worden voor menselijke consumptie
Noorwegen	Pfizer As, Norway Orion Pharma As Animal Health P.O. Box 52 0508 Oslo, Noorwegen	Dectomax	10 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee, schapen, varkens, rendieren Niet voor gebruik bij lacterend vee, oaien of rendieren die melk voor menselijke consumptie produceren		Rundvee en rendieren: 200 µg/kg lichaamsgewicht Schapen: 200 µg/kg lichaamsgewicht (subcutaan, intramusculair), (Nematodirus 300 µg/kg lichaamsgewicht (subcutaan, intramusculair) Varkens: 300 µg/kg lichaamsgewicht	Vlees: Rundvee en rendieren: 42 dagen Schapen: 45 dagen (intramusculair), 60 dagen (subcutaan) - Nematodirus battus 55 dagen (intramusculair), 70 dagen (subcutaan) Varkens: 49 dagen Melk: Rundvee: Niet voor gebruik in de laatste 60 dagen vóór het kalven. Schapen: Niet voor gebruik in de laatste 70 dagen vóór het lammeren.

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

1. Inleiding en achtergrond

Dectomax injecteerbare oplossing bevat doramectine, een semi-synthetische verbinding van de avermectinefamilie, bestemd voor de behandeling van interne en externe parasieten bij vee, schapen, varkens en rendieren, met uitsluiting van lacterende dieren die melk voor menselijke consumptie produceren. Het product werd toegestaan in de in Bijlage I genoemde EU-lidstaten en EER/EVA-landen als injecteerbare oplossing voor intramusculaire en/of subcutane toediening. De wachttijden die de lidstaten hebben ingesteld voor de eetbare weefsels van schaapachtigen vertonen grote verschillen, van 35 tot 70 dagen.

Op 27 januari 2004 heeft het Verenigd Koninkrijk het CVMP verzocht om een advies op grond van artikel 34 van Richtlijn (EG) nr. 2001/82 van de Raad inzake onderling afwijkende besluiten genomen door de desbetreffende nationale bevoegde instanties over de wachttijden voor vlees en slachtafval bij de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen van Dectomax injecteerbare producten voor gebruik bij schaapachtigen.

Het CVMP heeft tijdens zijn van 10 tot 12 februari 2004 gehouden bijeenkomst besloten een verwijzingsprocedure krachtens artikel 34 van Richtlijn (EG) nr. 2001/82 van de Raad te starten voor Dectomax injecteerbare oplossingen die doramectine bevatten. De vragen hadden betrekking op de wachttijden en werden op 16 februari 2004 voorgelegd aan de houders van de vergunning voor het in de handel brengen. De antwoorden werden ingediend op 17 juni 2004.

Op 7 September 2004 heeft de CVMP een advies geformuleerd waarbij de wachttijd voor injecteerbare oplossingen die doramectine bevatten voor intramusculaire inspuiting bij runderen, op 70 dagen wordt gebracht voor vlees en organen. Met betrekking tot het subcutane gebruik in schapen, adviseerde het CVMP dat er geen wachttijd kan worden vastgelegd en dat enige referentie tot deze toedieningswijze moet verwijderd worden van de produkt informatie.

Op 17 September 2004 werd er de intentie om beroep aan te tekenen neergelegd bij de EMEA door de vertegenwoordiger van de vergunninghouders. De redenen voor het in beroep te gaan werden neergelegd bij het EMEA op 8 November 2004. Het CVMP had in een eerder stadium doramectine geëvalueerd met het oog op vaststelling van maximumwaarden voor residuen (MRL's) overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad. Het CVMP legde een toxicologische ADU (Acceptable Daily Intake - dagelijks aanvaardbare dosis) vast van 0,5 µg/kg lichaamsgewicht (30 µg/persoon) voor doramectine, op basis van de NOEL (No Observable Effect Level - dosis zonder effect) van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht /dag voor mydriasis en waargenomen in de gedurende 3 maanden uitgevoerde toxiciteitsstudie bij beagle-honden en met inachtneming van een veiligheidsfactor van 200.

Doramectine werd opgenomen in bijlage I van Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad. De volgende maximumwaarden voor residuen werden vastgelegd voor schaapachtigen:

Spieren: 20 µg/kg	Vet: 100 µg/kg
Lever: 50 µg/kg	Nier: 30 µg/kg

2. Bespreking

2.1 Studies naar afbraak van residuen

Voor de verwijzingsprocedure heeft de vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen drie studies voorgelegd.

In de eerste studie kregen tweeëndertig schapen (groep 2) tweemaal met een tussenpoos van 7 dagen een intramusculaire injectie met doramectine bij een dosis van 300 µg/kg lichaamsgewicht. Vier schapen (groep 3) kregen een eenmalige intramusculaire injectie met doramectine bij een dosis van 300 µg/kg lichaamsgewicht op onderzoeksdag 0. De overige 4 schapen (groep 1) dienden als onbehandelde controles. De dieren in groep 2 werden geslacht (2 mannelijke en 2 vrouwelijke per bemonsteringsdag op dagen 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 en 56 na de tweede behandeling. De dieren in groep 3 werden geslacht op dag 35 na de behandeling. Bij de slacht werden de lever, nieren, de injectieplaats en monsters van vet en skeletspieren genomen van elk dier. De concentratie doramectine in de verschillende weefsels werd bepaald in dubbele weefselmonsters (injectieplaats viervoudig) met

een gevalideerde HPLC-procedure (detectiegrens 0,5 µg/kg, kwantificatiegrens 2,5 µg/kg (5 µg/kg in vet).

Bij de dieren in groep 2 die twee doses hadden gekregen, bevatte de injectieplaats de hoogste residuen, gevolgd door lever en vet. Op de injectieplaatsen bedroegen de doramectineconcentraties 709 tot 5 731 µg/kg op dag 7, 326 tot 4 144 µg/kg op dag 14, 96,3 tot 1381 µg/kg op dag 21, 40,1 tot 754 µg/kg op dag 28, 4,88 tot 119 µg/kg op dag 35, 24,4 tot 185 µg/kg op dag 42, minder dan 2,5 tot 94,3 op dag 49 en minder dan 2,5 tot 31,5 µg/kg op dag 56.

Bij de dieren in groep 3 die een eenmalige dosis hadden gekregen lagen de gemiddelde concentraties van residuen na 35 dagen allemaal lager dan 10 µg/kg in de lever (2,56 tot 7,72 µg/kg), de nieren (minder dan 2,5 tot 2,58 µg/kg), het vet (minder dan 2,5 tot 17,4 µg/kg) en de skeletspieren (minder dan 2,5 tot 4,89). De residuconcentraties op de injectieplaats varieerden van 67,3 tot 144 µg/kg op dit eenmalige tijdstip. Uit de vergelijking van de gegevens uit groepen 2 en 3 blijkt dat de toediening van de tweede dosis geen invloed had op het afbraakprofiel in eetbare weefsels bij wachttijden van ongeveer 35 dagen.

In de tweede studie kregen twintig schapen een subcutane injectie met ³H –radioactief gelabeld doramectine bij een dosis van 300 µg/kg. Twee dieren dienden als onbehandelde controles. Groepen van 4 schapen (2 mannelijke, 2 vrouwelijke) werden geslacht op dagen 14, 35, 42, 49 en 56 na de behandeling. Bij het slachten werden er monsters genomen van de lever, de nier, de injectieplaats, vet en skeletspieren. De weefselmonsters werden gehomogeniseerd en de concentratie van doramectine in één enkel submonster werd bepaald met een gevalideerde HPLC-analytische methode (detectiegrens van 0,5 µg/kg, kwantificatiegrens 2,5 µg/kg).

De hoogste concentraties doramectine werden aangetroffen in de lever, de nier, de spier en het vet na 14 dagen (de gemiddelde waarden bedroegen: lever, $38,8 \pm 14,5$ µg/kg; nier, $12,3 \pm 7,4$ µg/kg; skeletspieren, $9,8 \pm 4,6$ µg/kg en vet, $62,2 \pm 25,6$ µg/kg). Op alle andere bemonsteringstijdstippen lagen de doramectineconcentraties in de lever, de nier en skeletspieren op of onder de kwantificatiegrens. In het vet waren de residuconcentraties lager dan 8 µg/kg op alle overige bemonsteringsdagen. De concentraties van doramectine in het weefsel rond de injectieplaats waren zeer variabel en de gemiddelde waarde bleef boven de MRL op alle bemonsteringstijdstippen (629 ± 829 µg/kg op dag 14, 108 ± 101 µg/kg op dag 35, $25,5 \pm 42,4$ µg/kg op dag 42, 103 ± 101 µg/kg op dag 49 en 112 ± 106 µg/kg op dag 56).

De derde studie was een nieuwe analyse van het weefsel rond de injectieplaats uit de tweede studie vanwege de hoge variabiliteit van de verkregen resultaten. Na uitvoerig opnieuw homogeniseren van het overblijvende weefsel rond de injectieplaats (38-204 g) werden vier submonsters van 2,5 g geanalyseerd per dier om de doramectineconcentratie te bepalen. Ondanks de uitgebreide rehomogenisatie en het grotere aantal submonsters beleven de resultaten zeer variabel met gemiddelde waarden boven de MRL op alle bemonsteringsdagen ($1\,866,8 \pm 1\,725,9$ µg/kg op dag 14, $267 \pm 283,1$ µg/kg op dag 35, $81,8 \pm 60,1$ µg/kg op dag 42, $261,4 \pm 302,6$ µg/kg op dag 49 en $82,8 \pm 66,4$ µg/kg op dag 56).

2.2 Berekening van de wachttijden

De wachttijden werden gebaseerd op statistische berekeningen van residuconcentraties in de injectieplaats ten opzichte van de MRL in de spier zoals aanbevolen in het werkdocument van het CVMP over residuen in de injectieplaats (III/5933/94-EN). Deze aanpak biedt de hoogste graad van bescherming voor de consument.

In de eerste studie levert de statistische berekening van de wachttijd voor het weefsel rond de injectieplaats na intramusculaire injectie in overeenstemming met EMEA/CVMP/036/95-def. een periode op van 70 dagen (afgerond tot hele weken).

Noch de tweede, noch de derde studie zijn geschikt voor de bepaling van een wachttijd na subcutane toediening. Er werd een wachttijd van 182 dagen berekend, maar in het advies van het CVMP is deze methode niet verdedigbaar, omdat er geen studie is over het tijdstip van de slachting die deze voorspelling bevestigt. Het is moeilijk om de concentratie van residuen aangetroffen in de monsters op de injectieplaats te extrapoleren teneinde een correcte wachttijd te voorspellen. Een vereenvoudigde

methode voor de residuen op de injectieplaats is niet mogelijk, omdat de residuconcentraties boven de MRL van 20 µg/kg lagen in de meeste monsters genomen op de laatste slachtdatum (56 dagen).

3. Conclusies en aanbevelingen

Het werkdocument van het CVMP over residuen op de injectieplaats (III/5933/94-EN) beveelt aan om de injectieplaats en de residuen aldaar te behandelen als “normaal” spierweefsel met de spier als één van de doelorganen. De wachttijd moet worden gebaseerd op de afbraak van residuen tot onder de MRL op de injectieplaats. Alleen als de spier geen doelweefsel is en er dus geen MRL voor spieren is, moet een methode volgens de ADI worden overwogen.

Na onderzoek van deze zaak zoals uiteengezet in het bijgevoegde beoordelingsrapport van de verwijzing, beveelt het Comité aan dat de wachttijd voor injecteerbare oplossingen die doramectine bevatten voor intramusculair gebruik bij schapachtigen 70 dagen zou bedragen voor vlees en slachtafval. Hoewel een lagere dosis van 200 µg/kg lichaamsgewicht ook geïndiceerd is in een aantal lidstaten, alsook de hogere dosis van 300 µg/kg lichaamsgewicht, werden er geen gegevens verschaft over residuen bij deze lagere dosis. Daarom geldt de aanbeveling van de wachttijd van 70 dagen voor beide doseringen.

Met betrekking tot subcutaan toegediend doramectine verschaften de bestudeerde studies geen betrouwbare gegevens waarmee een degelijke berekening mogelijk was. Op basis van de beschikbare gegevens kon er geen wachttijd worden aangegeven voor subcutane injectie van doramectine en verwijzingen naar deze toedieningswijze moeten worden verwijderd uit de productinformatie.