

ANEKS I

**LISTA NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY, SPOSOBÓW I DRÓG
PODAWANIA, GATUNKÓW ZWIERZĄT, POSIADACZY LICENCJI HANDLOWYCH W
PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH, ISLANDII I NORWEGII**

Państwo Członkowskie	Posiadacz licencji handlowej	Nazwa Handlowa Produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Dawkowanie	Zalecana dawka	Okres karencji (mięso i mleko)
Austria	Pfizer Corp. Austria Seidengasse 33-35 1071 Wiedeń Austria	Dectomax 1% Injektionslösung für Rinder und Schafe	10 mg /ml	Roztwór do iniekcji	Bydło i owce Nie stosuje się u zwierząt produkujących mleko do spożycia przez człowieka	Pojedyncza dawka	200 µg/kg mc	Mięso: Bydło: 42 dni Owce: 40 dni
Belgia	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	Dectomax	10 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło i owce	Pojedyncza dawka	200 µg/kg mc	Mięso: Bydło: 42 dni Owce: 35 dni Mleko: Bydło: 60 dni Owce: 70 dni
Dania	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dania	Dectomax Vet DK MT NO 15721	10 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło Nie stosować u bydła produkującego mleko do spożycia przez człowieka	Pojedyncza dawka	200 µg/kg mc	Mięso: 45 dni Mleko: Nie stosować później niż 60 dni przed oczekiwanym wycieleniem
Finlandia	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Dectomax Vet	10 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło, renifery, świnie Nie zezwala się na stosowanie u zwierząt produkujących mleko do spożycia przez człowieka w okresie laktacji	Pojedyncza dawka	Bydło i renifery: 200 µg / kg mc Świnie: 300 µg / kg mc	Mięso: Bydło i renifery: 42 dni Świnie: 49 dni Mleko: Okres karencji dla mleka 60 dni dla jałówek, reniferów i zwierząt w okresie jałowienia
Francja	Pfizer 23/25 Ave du docteur Lannelongue 75014 Paris Francja	Dectomax	10 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło i owce Nie stosować u krów mlecznych podczas laktacji i jałowienia i nie stosować u owiec mlecznych	Pojedyncza dawka	Bydło: 200 µg/kg mc (wyłącznie sc) Owce: 200 µg/kg mc (sc lub im)	Mięso: Bydło: 42 dni Owce: 35 dni, podskórnice: 56 dni
Niemcy	Pfizer GmbH Pfizerstrasse 1 76139 Karlsruhe Niemcy	Dectomax	10 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło i owce Nie zezwala się na stosowanie u zwierząt produkujących mleko do spożycia przez człowieka w okresie laktacji	Pojedyncza dawka	200 µg/kg mc	Mięso: Bydło, owce: 60 dni

Państwo Członkowskie	Posiadacz licencji handlowej	Nazwa Handlowa Produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Dawkowanie	Zalecana dawka	Okres karencji (mięso i mleko)
Grecja	Pfizer Hellas Alketou 5 11633 Pagrati – Athina Grecja	Dectomax	10 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Owce Bydło Nie stosować u krów mlecznych Świnie	Pojedyncza dawka	Owce: 200 µg/kg mc (sc, im) Bydło: 200 µg/kg mc (sc) Świnie: 300 µg/kg mc (im)	Mięso: Owce: 35 dni Bydło: 42 dni Świnie: 49 dni Mleko: Owce: Nie stosować u owiec mlecznych, łącznie z owcami ciężarnymi później niż 50 dni przed okoceniem Bydło: Nie stosować u krów mlecznych niebędących w okresie laktacji, w tym u ciężarnych jałówek mlecznych, w ciągu 60 dni od ocielenia.
Irlandia	Pfizer Ltd. Walton Oaks, Dorking Road Tadworth, Surrey KT20 7NT Anglia	Dectomax 1% Injectable solution	10 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło i owce	Pojedyncza dawka	Bydło: 200 µg/kg mc Owce: 300 µg/kg mc	Mięso: Bydło: 63 dni Owce: 63 dni
Włochy	Pfizer Italia SRL Via Valbondione 113 00188 Rzym Włochy	Dectomax 1% (doramectin)	10 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło, owce i świnie Zabronione stosowanie u zwierząt produkujących mleko do spożycia przez człowieka	Pojedyncza dawka	Bydło i owce: 200 µg/kg mc Świnie: 300 µg/kg mc	Mięso: Bydło: 42 dni Owce: 35 dni Świnie: 37 dni
Luksemburg	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	Dectomax	10 mg/ml	Iniekcja	Bydło i owce Nie stosować u bydła produkującego mleko do spożycia przez człowieka. Nie stosować u owiec produkujących mleko do spożycia przez człowieka	Pojedyncza dawka	Bydło: 200 µg/kg bw (sc) Owce: 300 µg/kg mc (sc lub im)	Mięso: Bydło: 42 dni Owce: 35 dni Mleko: Bydło: Nie stosować u krów mlecznych nie będących w okresie laktacji, w tym u ciężarnych jałówek mlecznych, w ciągu 60 dni od ocielenia Owce: Nie stosować w ostatnich 70 dniach przed okoceniem

Państwo Członkowskie	Posiadacz licencji handlowej	Nazwa Handlowa Produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Dawkowanie	Zalecana dawka	Okres karencji (mięso i mleko)
Holandia	Pfizer Animal Health B.V. PO Box 37 2900 AA CAPELLE AAN DEN IJSSEL Holandia	Dectomax (REG NL 9844) Prontax (REG NL 9884)	10 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Owce poza okresem laktacji (zezwolenie obejmuje również stosowanie u świń i bydła)	Pojedyncza dawka, powtórzona jeśli oznaki infekcji <i>P.ovis</i> nie ustąpią w ciągu 14 dni	200 µg/kg mc	Mięso: Bydło: 75 dni Owce: 70 dni Świnie: 77 dni Mleko: Bydło i owce: nie dopuszcza się stosowania u mlecznych owiec
Portugalia	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park Edifício 10 2740-244 Porto Salvo Portugalia	Dectomax solution injectable	10 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło, owce i świnie	Pojedyncza dawka	Bydło i owce: 200 µg / kg mc Świnie: 300 µg / kg mc	Mięso Bydło: 42 dni. Owce: 35 dni. Świnie: 56 dni Mleko: Bydło: Zabrania się stosowania u krów w okresie laktacji; nie stosować później niż 60 dni przed wycieleniem Owce: Zabrania się stosowania u owiec w okresie laktacji; nie stosować później niż 70 dni przed wykoceniem
Hiszpania	Pfizer Avda.De Europa, 20b Parque Empresarial La Moraleja 28108 ALCOBENDAS Hiszpania	Dectomax solution injectable	10 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło i owce	Pojedyncza dawka	200 µg/kg mc	Mięso: Bydło: 42 dni Owce: 60 dni
Szwecja	Pfizer AB Box 501 183 25 Täby Szwecja	Dectomax vet	10 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło, owce, (renifery)		Bydło (i renifery): 200 µg/kg mc (sc) Owce: 200 µg/kg mc (sc lub im)	Mięso Bydło: 49 dni Owce: 45 dni (domięśniowa iniekcja); 60 dni (podskórna iniekcja) Renifera: 42 dni Mleko: Bydło: Zabrania się stosowania u krów w okresie laktacji; nie stosować później niż 60 dni przed wycieleniem Owce: Zabrania się stosowania u owiec w okresie laktacji; nie stosować później niż 70 dni przed wykoceniem

Państwo Członkowskie	Posiadacz licencji handlowej	Nazwa Handlowa Produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Dawkowanie	Zalecana dawka	Okres karencji (mięso i mleko)
Wielka Brytania	Pfizer Ltd Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania	Dectomax Injectable Solution for Cattle and Sheep	10mg/ml	Roztwór do iniekcji	Owce i bydło Nie zezwala się na stosowanie u owiec i krów produkujących mleko do spożycia przez człowieka w okresie laktacji		Owce: 300 µg/kg mc Bydło: 200 µg/kg mc	Mięso: Bydło: 70 dni Owce: 56 dni Mleko: Bydło: Nie stosować u jałowionych krów mlecznych, włączając zacielone jałówki mleczne, później niż 60 dni przed wycieleniem.
Islandia	Pfizer A/S Vestre Gade 18 2650 Hvidovre Dania	Dextomax	1 %	Roztwór do iniekcji	Bydło, zwł. woły mięsne Nie stosować u krów produkujących mleko do spożycia przez człowieka w okresie laktacji, nawet w okresie spoczynku Owce: Nie stosować u owiec mlecznych produkujących mleko do spożycia przez człowieka. Nie stosować u owiec ciężarnych Świnie	Pojedyncza dawka	Bydło: 200 µg/kg mc (sc) Owce: 200 µg/kg mc (sc, im) Świnie: 300 µg/kg mc Prosięta < 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	Mięso Bydło: 45 dni. Owce: 35 dni Mleko: Bydło: Nie stosować u zacielonych krów później niż 60 dni przed wycieleniem. Owce: Nie stosować u owiec mlecznych później niż 70 dni przed wykoceniem, jeśli mleko będzie przeznaczone do spożycia przez człowieka
Norwegia	Pfizer As, Norwegia Orion Pharma As Animal Health P.O. Box 52 0508 Oslo Norwegia	Dectomax	10 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło, owce, świnie, renifery Nie stosować u bydła, owiec lub reniferów produkujących mleko do spożycia przez człowieka w okresie laktacji		Bydło i renifery: 200 µg/kg mc. Owce: 200 µg/kg mc (domięśniowo, podskórnio), (Nematodirus 300 µg/kg mc (domięśniowo, podskórnio)) Świnie: 300 µg/kg mc	Mięso: Bydło i renifery: 42 dni Owce: 45 dni (domięśniowa iniekcja), 60 dni (podskórna iniekcja) - Nematodirus battus 55 dni (domięśniowa iniekcja), 70 dni (podskórna iniekcja) Świnie: 49 dni Mleko: Bydło: Nie stosować w ostatnich 60 dniach przed wycieleniem. Owce: Owce: Nie stosować w ostatnich 70 dniach przed wykoceniem.

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE

WNIOSKI NAUKOWE

1. Wstęp i tło

Roztwór do iniekcji Dectomax zawiera doramektynę, która jest półsyntetycznym związkiem z rodziny awermektyn, przeznaczonym do zwalczania wewnętrznych i zewnętrznych pasożytów u bydła, owiec, świń i reniferów, z wyłączeniem zwierząt w okresie laktacji, produkujących mleko do spożycia przez człowieka. Pozwolenie na dopuszczenie produktu do obrotu zostało wydane dla Państw Członkowskich UE oraz Państw stowarzyszonych w EOG/EFTA wymienionych w Aneksie I dla roztworu do iniekcji do stosowania domięśniowego i/lub podskórnego. Różnice w okresach karencji dla jadalnych tkanek owczych określonych przez różne Państwa Członkowskie są znaczne i wynoszą od 35 do 70 dni.

Dnia 27 stycznia 2004 r., Wielka Brytania zwróciła się do CVMP z prośbą o wydanie opinii, zgodnie z art. 34 dyrektywy Rady 2001/82/WE w sprawie rozbieżnych decyzji podjętych przez zainteresowane odpowiedzialne władze państwowe, dotyczących okresów karencji dla mięsa i podrobów, w związku z wydaniem licencji handlowej dla produktów do iniekcji Dectomax do stosowania u owiec.

Podczas spotkania w dniach 10-12 lutego 2004 r., CVMP wszczął procedurę referencyjną, zgodnie z art. 34 dyrektywy Rady 2001/82/WE dla produktów roztworów do iniekcji Dectomax zawierających doramektynę. Zidentyfikowane pytania związane były z okresami karencji i zostały przedstawione posiadaczom licencji handlowej w dniu 16 lutego 2004 r. Odpowiedzi przedstawiono w dniu 17 czerwca 2004 r.

Dnia 7 września 2004 r., Komitet CVMP przyjął opinię zalecając, żeby okres karencji dla roztworów do iniekcji domięśniowych u owiec zawierających doramektynę wynosił 70 dni dla mięsa i podrobów. W odniesieniu do doramektyny podawanej u owiec podskórnie, Komitet stwierdził, że okres karencji nie mógł być ustalony i referencje do takiego sposobu podawania powinny zostać usunięte z literatury dotyczącej tego produktu.

Dnia 17 września 2004 r., intencja odwołania od opinii Komitetu została przedłożona Agencji EMEA przez przedstawiciela posiadacza licencji handlowej. Podstawa odwołania została przedłożona Agencji EMEA w dniu 8 listopada 2004 r.

CVMP już wcześniej ocenił doramektynę w zakresie ustalenia maksymalnych poziomów pozostałości (MRL) zgodnie z rozporządzeniem Rady 2377/90. CVMP ustalił toksykologiczne ADI (dopuszczalne dzienne spożycie) na 0.5 µg/kg mc (30 µg/człowieka) dla doramektyny, na podstawie NOEL (poziom bez obserwowanego efektu) = 0.1 mg/kg mc/dzień dla rozszerzenia żrenic obserwowanego podczas 3-miesięcznych badań toksyczności na psach rasy beagle, i przy zastosowaniu czynnika bezpieczeństwa 200.

Doramektyna została ujęta w Załączniku I Rozporządzenia Rady (EWG) Nr 2377/90, i dla owiec zostały ustalone następujące maksymalne poziomy pozostałości (MRL):

Mięśnie: 20 µg/kg
Wątroba: 50 µg/kg

Tkanka tłuszczowa: 100 µg/kg
Nerki: 30 µg/kg

2. Dyskusja

2.1 Badania nad opróżnieniem pozostałości

Do celów procedury referencyjnej reprezentant posiadacza licencji handlowej przedstawił trzy opracowania.

W pierwszym badaniu 32 owce (grupa 2) otrzymały domięśniowy zastrzyk doramektyny w dawce 300 µg/kg mc dwa razy, w odstępie 7 dni. Cztery owce (grupa 3) otrzymały pojedynczy domięśniowy zastrzyk doramektyny w dawce 300 µg/kg mc pierwszego dnia badań. Pozostałe 4 owce (grupa 1) posłużyły jako grupa kontrolna, której nie podano preparatu. Zwierzęta z grupy 2 zostały ubite (2 osobniki męskie i 2 żeńskie w każdym punkcie czasowym), po 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 i 56 dniach po otrzymaniu drugiej dawki. Zwierzęta grupy 3 zostały ubite w 35 dniu po otrzymaniu zastrzyku. Przy ubiciu od każdego zwierzęcia zostały pobrane wątroba, nerek, miejsca zastrzyku, próbki tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych. Stężenie doramektyny w różnych tkankach zostało określone w podwójnych próbkach tkanek (poczwońnych dla miejsca zastrzyku), przy użyciu zwalidowanej procedury chromatografii HPLC (granica wykrywalności 0.5 µg/kg, granica kwantyfikacji 2.5 µg/kg (5 µg/kg w tłuszczu)).

U zwierząt grupy 2, które otrzymały dwie dawki, miejsce zastrzyku zawierało najwyższe pozostałości, a następnie wątroba i tkanka tłuszczowa. W miejscach zastrzyków stężenia doramektyny wynosiły 709 do 5731 µg/kg w 7 dniu, 326 do 4144 µg/kg w 14 dniu, 96.3 do 1381 µg/kg w 21 dniu, 40.1 do 754 µg/kg w 28 dniu, 4.88 do 119 µg/kg w 35 dniu, 24.4 do 185 µg/kg w 42 dniu, mniej niż 2.5 do 94.3 w 49 dniu i mniej niż 2.5 do 31.5 µg/kg w 56 dniu.

U zwierząt z grupy 3, które otrzymały pojedynczą dawkę, wszystkie średnie pozostałości wynosiły poniżej 10 µg/kg w wątrobie (2.56 do 7.72 µg/kg), nerkach (mniej niż 2.5 do 2.58 µg/kg), tłuszczu (mniej niż 2.5 do 17.4 µg/kg) i mięśniach szkieletowych (mniej niż 2.5 do 4.89) po 35 dniach. Pozostałości w miejscach zastrzyku wahały się od 67.3 do 144 µg/kg w tym samym punkcie czasowym. Porównanie danych z grup 2 i 3 pokazało, że stosowanie drugiej dawki nie ma wpływu na profil opróżnienia w tkankach jadalnych przy okresie karencji wynoszącym około 35 dni.

W drugim badaniu 20 owiec otrzymało zastrzyki podskórne z ³H –radiooznakowanej doramektyny w dawce 300 µg/kg. Dalsze dwa zwierzęta stanowiły grupę kontrolną, której nie podano preparatu. Grupa 4 owiec (2 osobniki męskie i 2 żeńskie) została ubita w 14, 35, 42, 49 i 56 dniu po otrzymaniu zastrzyku. Przy ubiciu zostały pobrane wątroba, nerek, miejsca zastrzyku, tkanka tłuszczowa i mięśnie szkieletowe. Próbkę tkanek została zhomogenizowana a stężenie doramektyny w pojedynczych próbkach zostało określone przy użyciu zwalidowanej procedury chromatografii HPLC (limit wykrywania 0.5 µg/kg, limit ilościowy 2.5 µg/kg).

Najwyższe stężenia doramektyny w wątrobie, nerkach, mięśniach i tkance tłuszczowej zostały zaobserwowane w 14 dniu (średnie wartości wynosiły: wątroba, 38.8 ± 14.5 µg/kg; nerki, 12.3 ± 7.4 µg/kg; mięśnie szkieletowe, 9.8 ± 4.6 µg/kg i tłuszcz, 62.2 ± 25.6 µg/kg). We wszystkich innych punktach czasowych stężenia w wątrobie, nerkach i mięśniach szkieletowych były równe lub mniejsze od limitów ilościowych. W tłuszczu, pozostałości były niższe niż 8 µg/kg we wszystkich pozostałych punktach czasowych. Stężenia doramektyny w tkankach miejsc zastrzyku były bardzo zróżnicowane a wartość średnia była wyższa od limitów MRL we wszystkich ubiciach (629 ± 829 µg/kg w 14 dniu, 108 ± 101 µg/kg w 35 dniu, 25.5 ± 42.4 µg/kg w 42 dniu, 103 ± 101 µg/kg w 49 dniu i 112 ± 106 µg/kg w 56 dniu).

Trzecie badanie stanowiło powtórny analizę tkanki miejsca zastrzyku z drugiego badania, z powodu wysokiego zróżnicowania otrzymanych wyników. Po powtórny intensywnym homogenizowaniu pozostałej tkanki miejsca zastrzyku (38-204 g), cztery próbki po 2.5 g zostały przeanalizowane na zwierzę, w celu określenia doramektyny. Pomimo powtórnego intensywnego homogenizowania i zwiększonej ilości próbek, wyniki pozostały znacznie zróżnicowane, z wartościami średnimi przekraczającymi limity MRL we wszystkich punktach czasowych (1866.8 ± 1725.9 µg/kg w 14 dniu, 267 ± 283.1 µg/kg w 35 dniu, 81.8 ± 60.1 µg/kg w 42 dniu, 261.4 ± 302.6 µg/kg w 49 dniu i 82.8 ± 66.4 µg/kg w 56 dniu).

2.2 Kalkulacja okresów karencji

Okresy karencji zostały oparte na kalkulacjach statystycznych pozostałości w miejscach zastrzyku w porównaniu do limitu MRL dla mięśni zalecanego w roboczym piśmie CVMP w sprawie pozostałości w miejscu zastrzyku (III/5933/94-EN). Podejście to gwarantuje najwyższy poziom ochrony konsumenta.

Dla badania pierwszego, kalkulacja statystyczna okresu karencji dla tkanek miejsc zastrzyku po podaniu domięśniowym zgodnie z EMEA/CVMP/036/95-FINAL daje okres 70 dni (zaokrąglonych do pełnych tygodni)

Ani drugie ani też trzecie badanie nie jest odpowiednie do określenia okresu karencji przy podaniu podskórnym. Został określony okres karencji w wymiarze 182 dni, ale w opinii CVMP to podejście jest nie do utrzymania ze względu na fakt, że nie ma żadnych badań punktów czasowych dla ubicia, które potwierdziłyby takie przypuszczenia a ekstrapolacje na podstawie stężeń pozostałości w próbkach z miejsc zastrzyku do przewidzenia odpowiedniego okresu karencji są bardzo trudne. Uproszczone podejście do pozostałości w miejscu zastrzyku nie jest możliwe, gdyż pozostałości przekraczały limity MRL 20 µg/kg w większości próbek pobranych w ostatnim okresie ubijania zwierząt (56 dni).

3. Wnioski i zalecenia

Pismo robocze CVMP dotyczące pozostałości w miejscach zastrzyku (III/5933/94-EN) zaleca, aby miejsce zastrzyku i pozostałości były traktowane jako „normalny” mięsień, gdzie jedną z tkanek docelowych stanowi mięsień. Określenie długości okresu karencji powinno być zależne od usunięcia pozostałości poniżej MRL (maksymalny poziom pozostałości) w miejscu wstrzyknięcia. Tylko tam, gdzie mięsień nie jest tkanką docelową i nie ma limitu MRL dla mięśnia, powinno zostać rozważone podejście ADI (dopuszczalne dzienne spożycie).

Komitety po rozważeniu sprawy w sposób określony w załączonym sprawozdaniu oceniającym niniejszej procedury referencyjnej, zaleca, aby okres karencji dla roztworów do iniekcji zawierających doramektynę do stosowania domięśniowego u owiec wynosił 70 dni dla mięsa i podrobów. Mimo że mniejsza dawka 200 µg/kg mc została również wskazana przez niektóre Państwa Członkowskie, jak też dawka większa 300 µg/kg mc, nie dostarczono żadnych danych, które tłumaczyłyby taką dawkę mniejszą. Dlatego też zalecenie 70-dniowego okresu karencji stosuje się do obu dawek.

W odniesieniu do doramektyny podawanej podskórnie, przegląd badań nie przyniósł żadnych wiarygodnych danych, na podstawie których możliwa byłaby wiarygodna kalkulacja. Na podstawie dostępnych danych nie można było określić okresu karencji dla zastrzyków podskórnych doramektyny i odnośniki do tej drogi podawania powinny zostać usunięte z literatury dotyczącej tego produktu.