

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORIEM, SÍL, SPÔSOBOV
PODÁVANIA, DRUHOV ZVIERAT A DRŽITEĽOV ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V
PRÍSLUŠNÝCH ČLENSKÝCH KRAJINÁCH, NA ISLANDE A V NÓRSKU**

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov lieku	Sila	Lieková forma	Druh zvierat'a	Frekvencia	Odporúčaná dávka	Ochranná lehota (mäso a mlieko)
Rakúsko	Pfizer Corp. Austria Seidengasse 33-35 1071 Wien Rakúsko	Dectomax 1% Injektionslösung für Rinder und Schafe	10 mg /ml	Injekčný roztok	Dobytok a ovce Nie je určený na liečbu zvierat produkujúcich mlieko pre spotrebu u ľudí	Jednorázová dávka	200 µg/kg telesnej váhy	Mäso: Dobytok: 42 dní Ovce: 40 dní
Belgicko	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	Dectomax	10 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok a ovce	Jednorázová dávka	200 µg/kg telesnej váhy	Mäso: Dobytok: 42 dní Ovce: 35 dní Mlieko: Dobytok: 60 dní Ovce: 70 dní
Dánsko	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dánsko	Dectomax Vet DK MT NO 15721	10 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok Nesmie sa používať u dobytka produkujúceho mlieko pre spotrebu u ľudí	Jednorázová dávka	200 µg/kg telesnej váhy	Mäso: 45 dní Mlieko: Nepoužívať neskôr ako 60 dní pred očakávaným otelením sa
Fínsko	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Fínsko	Dectomax Vet	10 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok, soby, ošípané Nie je povolené používať počas laktácie u zvierat produkujúcich mlieko pre spotrebu u ľudí	Jednorázová dávka	Dobytok a soby: 200 µg / kg telesnej váhy Ošípané: 300 µg / kg telesnej váhy	Mäso: Dobytok a soby: 42 dní Ošípané: 49 dní Mlieko: Obdobie vysadenia na mlieko 60 dní pre jalovice, sobov a zvieratá počas obdobia bez mlieka
Francúzsko	Pfizer 23/25 Ave du docteur Lannelongue 75014 Paris Francúzsko	Dectomax	10 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok a ovce Nie je určený pre dojnice počas laktácie alebo v období bez mlieka a nie je určený pre laktujúce ovce	Jednorázová dávka	Dobytok: 200 µg/kg telesnej váhy (len subkutánne) Ovce: 200 µg/kg telesnej váhy (s.c. alebo i.m.)	Mäso Dobytok: 42 dní Ovce: 35 dní (i.m.), 56 dní (s.c.)
Nemecko	Pfizer GmbH Pfizerstrasse 1 76139 Karlsruhe Nemecko	Dectomax	10 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok a ovce Nie je určený na liečbu laktujúcich zvierat produkujúcich mlieko pre spotrebu u ľudí	Jednorázová dávka	200 µg/kg telesnej váhy	Mäso: Dobytok, ovce: 60 dní

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov lieku	Sila	Lieková forma	Druh zvierat'a	Frekvencia	Odporúčaná dávka	Ochranná lehota (mäso a mlieko)
Grécko	Pfizer Hellas Alketou 5 11633 Pagrati – Athina Grécko	Dectomax	10 mg/ml	Injekčný roztok	Ovce Dobytok Nie je určený na použitie u dojnic. Ošípané	Jednorázová dávka	Ovce: 200 µg/kg telesnej váhy (s.c., i.m.) Dobytok: 200 µg/kg telesnej váhy (s.c.) Ošípané: 300 µg/kg telesnej váhy (i.m.)	Mäso Ovce: 35 dní Dobytok: 42 dní Ošípané: 49 dní Mlieko: Ovce: Nepoužívať u laktujúcich oviec, vrátane brezivých oviec počas 50 dní od vrhnutia jahniat Dobytok: Nepoužívať u nelaktujúcich dojnic vrátane brezivých jalovic počas 60 dní od otelenia
Írsko	Pfizer Ltd. Walton Oaks, Dorking Road Tadworth, Surrey KT20 7NT Anglicko	Dectomax 1% Injectable solution	10 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok a ovce	Jednorázová dávka	Dobytok: 200 µg/kg telesnej váhy Ovce: 300 µg/kg telesnej váhy	Mäso Dobytok: 63 dní Ovce: 63 dní
Taliansko	Pfizer Italia SRL Via Valbondione 113 00188 Roma Taliansko	Dectomax 1% (doramectin)	10 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok, ovce a ošípané Nesmie sa používať u zvierat produkujúcich mlieko pre spotrebu u ľudí	Jednorázová dávka	Dobytok a ovce: 200 µg/kg telesnej váhy Ošípané: 300 µg/kg telesnej váhy	Mäso: Dobytok: 42 dní Ovce: 35 dní Ošípané: 37 dní
Luxembursko	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	Dectomax	10 mg/ml	Injekcie	Dobytok a ovce Nesmie sa používať u dobytka produkujúceho mlieko pre spotrebu u ľudí. Nesmie sa používať u oviec produkujúcich mlieko pre spotrebu u ľudí	Jednorázová dávka	Dobytok: 200 µg/kg telesnej váhy (s.c.) Ovce: 300 µg/kg telesnej váhy (s.c. alebo i.m.)	Mäso: Dobytok: 42 dní Ovce: 35 dní Mlieko: Dobytok: Nepoužívať u dojnic, vrátane brezivých jalovic počas 60 dní od otelenia. Ovce: Nepoužívať v posledných 70 dňoch pred vrhnutím jahniat
Holandsko	Pfizer Animal Health B.V. PO Box 37 2900 AA CAPELLE AAN DEN IJSSEL Holandsko	Dectomax (REG NL 9844) Prontax (REG NL 9884)	10 mg/ml	Injekčný roztok	Nelaktujúce ovce (prípravky sú tiež registrované na použitie u ošípaných a dobytka)	Jednorázová dávka, opakovať, ak príznaky infekcie <i>P. ovis</i> nevymiznú počas 14 dní	200 µg/kg telesnej váhy	Mäso: Dobytok: 75 dní Ovce: 70 dní Ošípané: 77 dní Mlieko: Dobytok a ovce: prípravok nie je povolený u laktujúcich oviec.

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov lieku	Sila	Lieková forma	Druh zvierat'a	Frekvencia	Odporúčaná dávka	Ochranná lehota (mäso a mlieko)
Portugalsko	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park Edifício 10 2740-244 Porte Salvo Portugalsko	Dectomax solution injectable	10 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok, ovce a ošípané	Jednorázová dávka	Dobytok a ovce: 200 µg / kg telesnej váhy Ošípané: 300 µg / kg telesnej váhy	Mäso: Dobytok: 42 dní. Ovce: 35 dní Ošípané: 56 dní Mlieko: Dobytok: Prípravok je zakázaný u laktujúcich kráv, nesmie sa podávať počas 60 dní pred otelením Ovce: Prípravok je zakázaný u laktujúcich oviec, nesmie sa podávať počas 70 dní pred otelením
Španielsko	Pfizer Avda.De Europa, 20b Parque Empresarial La Moraleja 28108 ALCOBENDAS Španielsko	Dectomax solution injectable	10 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok a ovce	Jednorázová dávka	200 µg/kg telesnej váhy	Mäso: Dobytok: 42 dní Ovce: 60 dní
Švédsko	Pfizer AB Box 501 183 25 Täby Švédsko	Dectomax vet	10 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok, ovce, (soby)		Dobytok (a soby): 200 µg/kg telesnej váhy (s.c.) Ovce: 200 µg/kg telesnej váhy (s.c. alebo i.m.)	Mäso: Dobytok: 49 dní Ovce: 45 dní (i.m.); 60 dní (s.c.) Soby: 42 dní Mlieko: Dobytok: Prípravok je zakázaný u laktujúcich kráv, nesmie sa podávať počas 60 dní pred otelením Ovce: Prípravok je zakázaný u laktujúcich oviec, nesmie sa podávať počas 70 dní pred otelením
Veľká Británia	Pfizer Ltd Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ Veľká Británia	Dectomax Injectable Solution for Cattle and Sheep	10mg/ml	Injekčný roztok	Ovce a dobytok Nesmie sa používať u laktujúcich oviec alebo kráv používaných na produkciu mlieka pre spotrebu u ľudí		Ovce: 300 µg/kg telesnej váhy Dobytok: 200 µg/kg telesnej váhy	Mäso: Dobytok: 70 dní Ovce: 56 dní Mlieko: Dobytok: Prípravok sa nesmie používať u dojnic v období bez mlieka, vrátane brezivých jalovic počas 60 dní pred otelením

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov lieku	Sila	Lieková forma	Druh zvierat'a	Frekvencia	Odporúčaná dávka	Ochranná lehota (mäso a mlieko)
Island	Pfizer A/S Vestre Gade 18 2650 Hvidovre Dánsko	Dextomax	1 %	Injekčný roztok	Dobytok, najmä voly, Prípravok sa nesmie používať u laktujúcich kráv produkujúcich mlieko pre spotrebu u ľudí, aj keď sú v pokojnom období Ovce: Prípravok sa nesmie používať u laktujúcich oviec produkujúcich mlieko pre spotrebu u ľudí. Prípravok sa nesmie používať u brezivých oviec Ošipané	Jednorázová dávka	Dobytok: 200 µg/kg telesnej váhy (s.c.) Ovce: 200 µg/kg telesnej váhy (s.c., i.m.) Ošipané: 300 µg/kg telesnej váhy Mláďatá ošipáných < 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	Mäso: Dobytok: 45 dní. Ovce: 35 dní Mlieko: Dobytok: Prípravok sa nesmie používať u brezivých jalovic v období 60 dní pred vrhom. Ovce: Prípravok sa nesmie používať u laktujúcich oviec, po dobu najmenej 70 dní pred vrhom jahniat, ak sa mlieko bude používať na spotrebu u ľudí
Nórsko	Pfizer As, Norway Orion Pharma As Animal Health P.O. Box 52 0508 Oslo Nórsko	Dectomax	10 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok, ovce, ošipané, soby Prípravok nie je určený pre laktujúci dobytok, ovce alebo sobov používaných na produkciu mlieka u ľudí		Dobytok a soby: 200 µg/kg telesnej váhy Ovce: 200 µg/kg telesnej váhy (s.c., i.m.), (Nematodirus) 300 µg/kg telesnej váhy (s.c., i.m.) Ošipané: 300 µg/kg telesnej váhy	Mäso: Dobytok a soby: 42 dní Ovce: 45 dní (i.m.), 60 dní (s.c.) - Nematodirus battus 55 dní (i.m.), 70 dní (s.c.) Ošipané: 49 dní Mlieko: Dobytok: Prípravok sa nesmie používať v posledných 60 dňoch pred otelením. Ovce: Prípravok sa nesmie používať v posledných 70 dňoch pre vrhom jahniat.

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY

VEDECKÉ ZÁVERY

1. Úvod a kontext

Dectomax injekčný roztok obsahuje doramectin, čo je semisyntetická zlúčenina zo skupiny avermectinu, určená k liečbe vnútorných a vonkajších parazitov u dobytká, oviec, ošípaných a sobov, s výnimkou laktujúcich zvierat produkujúcich mlieko pre použitie u ľudí. Prípravok je registrovaný v členských krajinách EÚ a štátoch EEA/EFTA uvedených v prílohe I ako injekčný roztok na intramuskulárne alebo subkutánne podávanie. Obdobie vysadenia určené pre jedlé tkanivá u ovčieho druhu zvierat sa v rôznych členských štátoch EÚ významne rozchádza, a to v rozmedzí 35 - 70 dní.

Spojené kráľovstvo požiadalo 27. januára 2004 výbor CVMP o stanovisko podľa článku 34 smernice Rady 2001/82/ES o rozchádzajúcich sa rozhodnutiach, ktoré schválili príslušné kompetentné národné orgány v súvislosti s ochrannou lehotou lieku pre mäso a vnútornosti v rámci udeľovania registrácie pre injekčné prípravky Dectomax na použitie u ovčieho druhu.

Výbor CVMP na svojom zasadnutí, ktoré sa konalo 10.-12. februára 2004 začal procedúru zaistenia zhody podľa článku 34 smernice Rady 2001/82/ES pre prípravky Dectomax injekčný roztok s obsahom doramectinu. Otázky sa týkali ochrannej lehoty a boli zaslané držiteľom registračného rozhodnutia k vyjadreniu 16. februára 2004. Odpovede boli predložené výboru CVMP 17. júna 2004.

Výbor CVMP už v minulosti hodnotil doramectin z hľadiska stanovenia maximálnych reziduálnych limitov (MRL) v súlade s nariadením Rady 2377/90. Výbor CVMP stanovil toxickú ADI pre doramectin 0,5 µg/kg telesnej váhy (30 µg/osobu), na základe NOEL 0,1 mg/kg telesnej váhy/deň pre mydriázu pozorovanú v trojmesačnej štúdii toxicity u beaglov a pri použití bezpečnostného faktoru 200.

Doramectin bol zaradený do prílohy I nariadenia Rady (EHS) č. 2377/90 a pre ovčí druh boli stanovené tieto maximálne reziduálne limity:

Sval: 20 µg/kg
Pečeň: 50 µg/kg

Tuk: 100 µg/kg
Obličky: 30 µg/kg

7. septembra 2004 výbor CVMP schválil stanovisko a odporúča, aby ochranná lehota injekčných roztokov s obsahom doramectinu na intramuskulárne podanie u ovčích druhov bolo u mäsa a vnútorností 70 dní. Z hľadiska intramuskulárneho podávania u ovčích druhov, výbor odporučil, že nie je možné určiť ochrannú lehotu a z literatúry o prípravku je treba odstrániť citácie o podávaní touto cestou.

Zástupca držiteľa rozhodnutia o registrácii podal agentúre EMEA dňa 17. septembra 2004 zámer apelowania proti tomuto rozhodnutiu. Dôvody na odvolanie boli agentúre EMEA predložené 8. novembra 2004.

Výbor CVMP už v minulosti hodnotil doramectin z hľadiska stanovenia maximálnych reziduálnych limitov (MRL) v súlade s nariadením Rady 2377/90. Výbor CVMP stanovil toxickú ADI pre doramectin 0,5 µg/kg telesnej váhy (30 µg/osobu), na základe NOEL 0,1 mg/kg telesnej váhy/deň pre mydriázu pozorovanú v trojmesačnej štúdii toxicity u beaglov a pri použití bezpečnostného faktoru 200.

Doramectin bol zaradený do prílohy I nariadenia Rady (EHS) č. 2377/90 a pre ovčí druh boli stanovené tieto maximálne reziduálne limity:

Sval: 20 µg/kg
Pečeň: 50 µg/kg

Tuk: 100 µg/kg
Obličky: 30 µg/kg

2. Diskusia

2.1 Štúdie deplécie rezíduí

Pre procedúru zaistenia zhody uviedli zástupcovia držiteľa rozhodnutia o registrácii tri štúdie.

V prvej štúdii obdržalo 32 oviec (skupina 2) intramuskulárnu injekciu doramectinu v dávke 300 µg/kg telesnej váhy, a to pri 2 príležitostiach v intervale 7 dní. Štyrom ovciam (skupina 3) bola aplikovaná jednorázová intramuskulárna injekcia doramectinu v dávke 300 µg/kg telesnej váhy v deň štúdie 0. Zvyšné 4 ovce (skupina 1) slúžili ako neliečená skupina. Zvieratá v skupine 2 boli utratené (v každom

časovom bode 2 samce a 2 samice), a to 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 a 56 dní po druhej injekcii. Zvieratá v skupine 3 boli utratené 35. deň po injekcii. Pri utratení boli od každého zvieraťa získané pečene, obličky, vzorky z miesta vpichu injekcie, vzorky tuku a kostrového svalstva. Koncentrácia doramectinu v rôznych tkanivách bola stanovená vo vzorkách tkanív duplikátne (vo vzorkách z miesta vpichu 4x) pomocou validovanej HPLC (limit detekcie 0,5 µg/kg, limit kvantifikácie 2,5 µg/kg (5 µg/kg u tuku)).

V skupine 2 u zvierat, ktoré dostali 2 injekcie, obsahovali miesta vpichu najvyššie rezíduá a po nich nasledovali pečeň a tuk. V miestach vpichu boli koncentrácie po 7 dňoch 709 - 5731 µg/kg, po 14 dňoch 326 - 4144 µg/kg, po 21 dňoch 96,3 - 1381 µg/kg, po 28 dňoch 40,1 - 754 µg/kg, po 35 dňoch 4,88 - 119 µg/kg, po 42 dňoch 24,4 - 185 µg/kg, po 49 dňoch menej ako 2,5 - 94,3 a po 56 dňoch menej ako 2,5 - 31,5 µg/kg.

V skupine 3 u zvierat, ktoré dostali jednorázovú dávku, boli po 35 dňoch všetky priemerné rezíduá v pečeni pod 10 µg/kg (2,56 - 7,72 µg/kg), v obličkách (menej ako 2,5 - 2,58 µg/kg), v tuku (menej ako 2,5 - 17,4 µg/kg) a v kostrovom svalstve (menej ako 2,5 - 4,89 µg/kg). Rezíduá v mieste vpichu sa pohybovali medzi 67,3 - 144 µg/kg v tomto jednorázovom časovom bode. Porovnanie údajov zo skupiny 2 a 3 ukázalo, že podanie druhej dávky neovplyvnilo deplečný profil v jedlých tkanivách a čas vysadenia okolo 35 dní.

V druhej štúdii bol 20. ovciam podaný subkutánne doramectin v dávke 300 µg/kg označený rádioaktívnym ³H. Ďalšie 2 zvieratá slúžili ako neliečené kontroly. Skupiny po 4 ovciach (2 samce a 2 samice) boli utratené za 14, 35, 42, 49 a 56 dní po podaní injekcie. Pri utratení boli od každého zvieraťa získané pečene, obličky, vzorky z miesta vpichu injekcie, vzorky tuku a kostrového svalstva. Vzorky tkaniva boli homogenizované a boli určené koncentrácie doramectinu v jednotlivých subvzorkách pomocou validovanej HPLC analytickej metódy (limit detekcie 0,5 µg/kg, limit kvantifikácie 2,5 µg/kg).

Najvyššie koncentrácie doramectinu v pečeni, obličkách, svaloch a tuku boli zistené po 14 dňoch (priemerné hodnoty boli: pečeň 38,8 ± 14,5 µg/kg; obličky 12,3 ± 7,4 µg/kg; kostrové svalstvo 9,8 ± 4,6 µg/kg a tuk 62,2 ± 25,6 µg/kg). Vo všetkých ostatných časových bodoch boli koncentrácie doramectinu v pečeni, obličkách a kostrovom svalstve na limite kvantifikácie alebo pod ním. Koncentrácie doramectinu v tkanive v mieste vpichu injekcie sa veľmi líšili a priemerné hladiny zostávali nad MRL vo všetkých časoch utratenia (po 14 dňoch 629 ± 829 µg/kg, po 35 dňoch 108 ± 101 µg/kg, po 42 dňoch 25,5 ± 42,4 µg/kg, po 49 dňoch 103 ± 101 µg/kg a po 56 dňoch 112 ± 106 µg/kg).

Tretiu štúdiu tvorila opätovná analýza tkaniva z miesta injekčného vpichu v druhej štúdii, a to vzhľadom na veľkú variabilitu získaných výsledkov. Po extenzívnej rehomogenizácii zvyšného tkaniva z miesta vpichu (38 - 204 g) bolo u každého zvieraťa analyzovaných 2,5 g subvzoriek na určenie doramectinu. Napriek extenzívnej rehomogenizácii a zvýšeného počtu subvzoriek, zostali výsledky veľmi kolísavé a priemerné hodnoty boli vo všetkých časových bodoch nad MRL (po 14 dňoch 1866,8 ± 1725,9 µg/kg, po 35 dňoch 267 ± 283,1 µg/kg, po 42 dňoch 81,8 ± 60,1 µg/kg, po 49 dňoch 261,4 ± 302,6 µg/kg a po 56 dňoch 82,8 ± 66,4 µg/kg).

2.2 Výpočet ochrannej lehoty

Ochranné lehoty boli zistené na základe štatistických výpočtov rezíduí v mieste injekčného vpichu oproti MRL v svaloch, ako odporúča pracovná publikácia výboru CVMP týkajúca sa rezíduí v injekčných miestach (III/5933//94-EN). Tento prístup ponúka najvyšší stupeň ochrany spotrebiteľa.

V prvej štúdii ukazuje štatistický výpočet ochrannej lehoty pre tkanivo v mieste injekčného vpichu po intramuskulárnej injekcii v súlade s EMEA/CVMP/036/95-FINAL na obdobie 70 dní (zaokrúhlené na celé týždne).

Druhá ani tretia štúdia nie sú vhodné na určenie ochrannej lehoty po subkutánnej injekcii. Vypočítanú ochrannú lehotu predstavovalo 182 dní, avšak podľa stanoviska výboru CVMP nie je tento prístup udržateľný, pretože neexistujú štúdie s utratením zvierat v takomto časovom bode, ktoré by túto predikciu potvrdili, a odvodenie z koncentrácií rezíduí zistených vo vzorkách tkaniva z miesta vpichu na predikovanie postačujúcej ochrannej lehoty je obtiažne. Zjednodušený prístup na zistenie rezíduí

v mieste vpichu nie je možný, pretože vo väčšine vzoriek odobratých v poslednom období, v ktorom boli zvieratá utratené (56 dní) boli rezídua nad 20 µg/kg.

3. Závěry a odporúčania

Pracovná publikácia výboru CVMP o rezíduách v mieste injekčného vpichu (III/5933/94-EN) odporúča, aby sa s miestom injekčného vpichu a rezíduami zaobchádzalo ako s „normálnym“ svalom tam, kde jedným z cieľových tkanív je sval. Ochranná lehota sa má stanoviť na základe deplécie rezídua pod MRL v mieste injekčného vpichu. Iba tam, kde sval nie je cieľovým tkanivom a preto nie je určené MRL pre sval, sa má zväžiť prístup ADI.

Komisia po zvážení problematiky, ako bola vysvetlená v pripojenej hodnotiacej správe, odporúča, aby ochranná lehota injekčných roztokov s obsahom doramectinu na intramuskulárne podanie u ovčích druhov bolo u mäsa a vnútorností 70 dní. Aj keď je v mnohých členských štátoch indikovaná spolu s dávkou 300 µg/kg telesnej váhy tiež aj nižšia dávka 200 µg/kg telesnej váhy, pre túto nižšiu dávku neboli poskytnuté žiadne údaje o rezíduách. Preto sa ochranná lehota 70 dní odporúča pre obidve dávky.

Čo sa týka subkutánne podaného doramectinu, hodnotené štúdie neposkytujú spoľahlivé údaje, z ktorých by sa dal urobiť správny výpočet. Na základe údajov, ktoré boli k dispozícii, nie je možné pre subkutánnu injekciu doramectinu určiť ochrannú lehotu a z literatúry o prípravku je treba odstrániť citácie o podávaní doramectinu touto cestou.