

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI, NAČINA UPORABE, ŽIVALSKIH
VRST IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V ZADEVNIH
DRŽAVAH ČLANICAH, ISLANDIJI
IN NA NORVEŠKEM**

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Zaščiteno ime zdravila	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pogostost	Priporočen odmerek	Karenca (meso in mleko)
Avstrija	Pfizer Corp. Austria Seidengasse 33-35 1071 Dunaj Avstrija	Dectomax 1% Raztopina za injiciranje za govedo in ovce	10 mg /ml	Raztopina za injiciranje	govedo in ovce Ni namenjeno zdravljenju živali, ki proizvajajo mleko za prehrano ljudi	enkratni odmerek	200 µg/kg telesne teže	Meso: govedo: 42 dni ovce: 40 dni
Belgija	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	Dectomax	10 mg/ml	Raztopina za injiciranje	govedo in ovce	enkratni odmerek	200 µg/kg telesne teže	Meso: govedo: 42 dni ovce: 35 dni Mleko: govedo: 60 dni ovce: 70 dni
Danska	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danska	Dectomax Vet DK MT NO 15721	10 mg/ml	Raztopina za injiciranje	govedo Ni namenjeno zdravljenju živali, ki proizvajajo mleko za prehrano ljudi.	enkratni odmerek	200 µg/kg telesne teže	Meso: 45 dni Mleko: Uporaba v času 60 dni pred predvideno otelitvijo ni dovoljena.
Finska	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki Finska	Dectomax Vet	10 mg/ml	Raztopina za injiciranje	govedo, severna jelenjad, prašiči Zdravljenje živali, ki proizvajajo mleko za prehrano ljudi, ni dovoljena.	enkratni odmerek	govedo in severna jelenjad: 200 µg / kg telesne teže svinje: 300 µg / kg telesne teže	Meso: Govedo in severna jelenjad: 42 dni svinje: 49 dni Mleko: V suhi dobi je karenca za mleko telic, severne jelenjadi in drugih živali 60 dni.
Francija	Pfizer 23/25 Ave du docteur Lannelongue 75014 Pariz Francija	Dectomax	10 mg/ml	Raztopina za injiciranje	govedo in ovce Ni namenjeno zdravljenju krav molznic v času laktacije ali suhe dobe ter ovc molznic.	enkratni odmerek	govedo: 200 µg/kg telesne teže (samo s.c.) ovce: 200 µg/kg telesne teže (s.c. ali i.m.)	Meso: govedo: 42 dni ovce: 35 dni (i.m.), 56 dni (s.c.)
Nemčija	Pfizer GmbH Pfizerstrasse 1 76139 Karlsruhe Nemčija	Dectomax	10 mg/ml	Raztopina za injiciranje	govedo in ovce Zdravljenje živali v času laktacije, ki proizvajajo mleko za prehrano ljudi, ni dovoljena.	enkratni odmerek	200 µg/kg telesne teže	Meso: govedo, ovce: 60 dni

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Zaščiteno ime zdravila	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pogostost	Priporočen odmerek	Karenca (meso in mleko)
Grčija	Pfizer Hellas Alketou 5 11633 Pagrati – Atene Grčija	Dectomax	10 mg/ml	Raztopina za injiciranje	ovce govedo Ni namenjeno uporabi pri kravah molznicah. prašiči	enkratni odmerek	ovce: 200 µg/kg telesne teže (s.c., i.m.) govedo: 200 µg/kg telesne teže (s.c.) prašiči 300 µg/kg telesne teže (i.m.)	Meso: ovce: 35 dni govedo: 42 dni prašiči: 49 dni mleko: Ovce: uporaba pri ovcah molznicah, vključujoč breje ovce samice v času 50 dni pred jagnjitvijo, ni dovoljena. Govedo: uporaba pri kravah molznicah izven časa laktacije, vključujoč breje telice – molznice v času 60 dni pred otelevitvijo, ni dovoljena.
Irska	Pfizer Ltd. Walton Oaks, Dorking Road Tadworth, Surrey KT20 7NT Anglija	Dectomax 1% Raztopina za injiciranje	10 mg/ml	Raztopina za injiciranje	govedo in ovce	enkratni odmerek	govedo: 200 µg/kg telesne teže ovce: 300 µg/kg telesne teže	meso: govedo: 63 dni ovce: 63 dni
Italija	Pfizer Italia SRL Via Valbondione 113 00188 Rim Italija	Dectomax 1% (doramectin)	10 mg/ml	Raztopina za injiciranje	govedo, ovce in prašiči Uporaba pri živalih, ki proizvajajo mleko za prehrano ljudi, ni dovoljena.	enkratni odmerek	govedo in ovce: 200 µg/kg telesne teže prašiči: 300 µg/kg telesne teže	Meso: Govedo: 42 dni Ovce: 35 dni Prašiči: 37 dni
Luksemburg	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	Dectomax	10 mg/ml	injekcija	govedo in ovce Ni namenjeno uporabi pri govedu, ki proizvaja mleko za prehrano ljudi. Ni namenjeno uporabi pri ovcah, ki proizvajajo mleko za prehrano ljudi.	enkratni odmerek	govedo: 200 µg/kg telesne teže (s.c.) ovce: 300 µg/kg telesne teže (s.c. ali i.m.)	Meso: Govedo: 42 dni Ovce: 35 dni Mleko: Govedo: uporaba pri kravah molznicah v suhi dobi, vključno z brejimi telicami, v času 60 dni pred otelevitvijo ni dovoljena. Ovce: uporaba v času 70 dni pred jagnjitvijo ni dovoljena.

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Zaščiteno ime zdravila	Jakost	Farmaceutska oblika	Živalska vrsta	Pogostost	Priporočen odmerek	Karenca (meso in mleko)
Nizozemska	Pfizer Animal Health B.V. PO Box 37 2900 AA CAPELLE AAN DEN IJSSEL Nizozemska	Dectomax (REG NL 9844) Prontax (REG NL 9884)	10 mg/ml	Raztopina za injiciranje	ovce izven časa laktacije (dovoljena uporaba zdravila tudi pri prašičih in govedu)	enkratni odmerek, ki ga ponovimo, če znaki infekcije s <i>P.ovis</i> ne izginejo v 14 dneh	200 µg/kg telesne teže	Meso: Govedo: 75 dni Ovce: 70 dni Prašiči: 77 dni Mleko: Prepovedana uporaba zdravila pri ovcah molznicah.
Portugalska	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park Edifício 10 2740-244 Porte Salvo Portugalska	Dectomax Raztopina za injiciranje	10 mg/ml	Raztopina za injiciranje	govedo, ovce in prašiči	enkratni odmerek	govedo in ovce: 200 µg / kg telesne teže prašiči: 300 µg / kg telesne teže	Meso: Govedo: 42 dni. Ovce: 35 dni. Prašiči: 56 dni Mleko: Govedo: Prepovedana uporaba pri kravah molznicah in brejih telicah molznicah, v času 60 dni pred otelitvijo. Ovce: Prepovedana uporaba pri ovcah molznicah ter brejih ovcah molznicah v času 70 dni pred jagnjivtijo.
Španija	Pfizer Avda.De Europa, 20b Parque Empresarial La Moraleja 28108 ALCOBENDAS Španija	Dectomax raztopina za injiciranje	10 mg/ml	Raztopina za injiciranje	govedo in ovce	enkratni odmerek	200 µg/kg telesne teže	Meso: Govedo: 42 dni Ovce: 60 dni
Švedska	Pfizer AB Box 501 183 25 Täby Švedska	Dectomax vet	10 mg/ml	Raztopina za injiciranje	govedo, ovce, (severna jelenjad)		govedo (in severna jelenjad): 200 µg/kg telesne teže (s.c.) ovce: 200 µg/kg telesne teže (s.c. ali i.m.)	Meso: Govedo: 49 dni Ovce: 45 dni (i.m.); 60 dni (s.c.) Severnega jelena: 42 dni Mleko: Govedo: Prepovedana uporaba pri kravah molznicah in v času 60 dni pred otelitvijo. Ovce: Prepovedana uporaba v ovcah molznicah in v času 70 dni pred jagnjivtijo.

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Zaščiteno ime zdravila	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pogostost	Priporočen odmerek	Karenca (meso in mleko)
Velika Britanija	Pfizer Ltd Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ Velika Britanija	Dectomax Raztopina za injiciranje za govedo in ovce	10mg/ml	Raztopina za injiciranje	ovce in govedo Uporaba pri ovcah ali kravah molznicah, ki proizvajajo mleko za prehrano ljudi, ni dovoljena		ovce: 300 µg/kg telesne teže govedo: 200 µg/kg telesne teže	Meso: Govedo: 70 dni Ovce: 56 dni Mleko: Govedo: Uporaba pri kravah molznicah v suhi dobi, vključujoč breje telice, v času 60 dni pred otelevitvijo ni dovoljena.
Islandija	Pfizer A/S Vestre Gade 18 2650 Hvidovre Danska	Dextomax	1 %	Raztopina za injiciranje	Govedo, zlasti voli. Ni namenjeno uporabi pri kravah molznicah, ki proizvajajo mleko za prehrano ljudi, in sicer niti v mirujočem obdobju. ovce: Ni namenjeno uporabi v ovcah molznicah, ki proizvajajo mleko za prehrano ljudi. Ni namenjeno uporabi v brejih ovcah. prašiči	enkratni odmerek	govedo: 200 µg/kg telesne teže (s.c.) ovce: 200 µg/kg telesne teže (s.c., i.m.) prašiči: 300 µg/kg telesne teže majhni prašiči < 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	Meso: Govedo: 45 dni. Ovce: 35 dni Mleko: Govedo: Uporaba pri brejih kravah v času 60 dni pred otelevitvijo ni dovoljena. Ovce: Uporaba pri brejih ovcah molznicah v času najmanj 70 dni pred jagnjitvijo, ni dovoljena v primeru, da gre za mleko, namenjeno prehrani ljudi.
Norveška	Pfizer As, Norway Orion Pharma As Animal Health P.O. Box 52 0508 Oslo Norveška	Dectomax	10 mg/ml	Raztopina za injiciranje	govedo, ovce, prašiči, severna jelenjad Ni namenjeno uporabi pri kravah molznicah, ovcah molznicah in severni jelenjadi, ki proizvajajo mleko za prehrano ljudi.		govedo in severna jelenjad: 200 µg/kg telesne teže ovce: 200 µg/kg telesne teže (s.c., i.m.), (<i>Nematodirus</i> 300 µg/kg telesne teže (s.c., i.m.)) prašiči: 300 µg/kg telesne teže	Meso: Govedo in severna jelenjad: 42 dni Ovce: 45 dni (i.m.), 60 dni (s.c.) - <i>Nematodirus battus</i> 55 dni (i.m.), 70 dni (s.c.) Prašiči: 49 dni Mleko: Govedo: Ni namenjeno uporabi v času 60 dni pred otelevitvijo. Ovce: Ni namenjeno uporabi v času 70 dni pred jagnjitvijo.

DODATEK II
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

1. Uvod in ozadje

Raztopina za injiciranje Dectomax vsebuje učinkovino doramektin, ki je spojina polsinteznega izvora iz družine avermektinov, namenjeno zdravljenju infekcij z internimi ter eksternimi paraziti pri govedu, ovcah, prašičih in severni jelenjadi, z izjemo živali, ki proizvajajo mleko za prehrano ljudi. Zdravilo v obliki raztopine za injiciranje za intramuskularno in/ali subkutano uporabo ima dovoljenje za promet v državah članicah Evropske unije (EU) in v državah članicah EGP/EFTA, ki so navedene v Dodatku I. Karence, določene za užitna tkiva ovčjih živalskih vrst, se med posameznimi državami članicami pomembno razlikujejo; gibljejo se med 35 in 70 dni.

Dne 27. januarja 2004 je Velika Britanija zahtevala od CVMP, da v skladu s 34. členom Direktive Sveta 2001/82/ES poda mnenje glede razlikujočih si odločitev pristojnih nacionalnih odborov o karenci za meso in drobovino. Tovrstne odločitve so nacionalni odbori sprejeli pri izdajanju dovoljenj za promet z zdravilom Dectomax v obliki raztopin za injiciranje za uporabo pri ovčjih živalskih vrstah.

Odbor CVMP je na sestanku od 10. do 12. februarja 2004 pričel s postopkom obravnave v skladu s 34. členom Direktive Sveta 2001/82/ES za zdravilo Dectomax v obliki raztopin za injiciranje, ki vsebujejo učinkovino doramektin. Vprašanja, ki so se pojavila na sestanku in so se nanašala na karence, so bila predana Imetnikom dovoljenj za promet z zdravilom dne 16. februarja 2004. Odgovori so bili poslani dne 17. junija 2004.

Dne 7. septembra 2004 je CVMP sprejela mnenje, ki priporoča, da bi morala karenci za raztopine za injiciranje, ki vsebujejo doramektin, namenjene intramuskularni uporabi v ovčjih vrstah, znašati 70 dni za meso in drobovino. Ni pa bilo mogoče določiti karence po subkutanem injiciranju doramektina v ovčjih vrstah. Zaradi tega bi bilo potrebno vse reference o subkutani uporabi zdravila umakniti iz literature.

Imetniki dovoljenj za promet so dne 17. septembra 2004 na EMEA oddali namen pritožiti se zoper temu priporočilu. Podlaga za ta namen je bila oddana na EMEA dne 8. septembra 2004.

CVMP je že predhodno, v skladu z Uredbo Sveta 2377/90, ocenil doramektin s stališča odobritve najvišje dovoljene količine zaostankov (maximum residue limits, MRLs). CVMP je odobril toksikološki parameter ADI (accepted daily intake – najvišji dovoljen dnevni vnos) v vrednosti 0,5 µg/kg telesne teže (30 µg/osebo) za učinkovino doramektin in sicer na podlagi parametra NOEL (no observed effect level - odmerek brez opaznega učinka) v vrednosti 0,1 mg/kg telesne teže/dan za midriazo, določenega v trimesečni toksikološki študiji, izvedeni na vohunskih psih ter z uporabo faktorja varnosti v vrednosti 200.

Doramektin je bil vključen v Dodatek I Uredbe Sveta (EGS) št. 2377/90; odobrene so bile naslednje najvišje dovoljene količine zaostankov (maximum residue limits, MRLs) za ovčje vrste:

mišice: 20 µg/kg	maščevje: 100 µg/kg
jetra: 50 µg/kg	ledvica: 30 µg/kg

2. Razprava

2.1 Študije o odstranjevanju zaostankov

V okviru postopka obravnave je predstavnik Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom predložil tri študije.

V prvi študiji je dvaintrideset ovc (skupina 2) prejelo intramuskularno injekcijo doramektina v odmerku 300 µg/kg telesne teže in sicer dvakrat v razmaku 7 dni. Štiri ovce (skupina 3) so prvi dan študije (dan 0) prejele eno intramuskularno injekcijo doramektina v odmerku 300 µg/kg telesne teže. Ostale štiri ovce (skupina 1) so služile kot kontrolna skupina. Živali iz skupine 2 (dve živali moškega in dve ženskega spola) so bile žrtvovane po 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 in 56 dneh, šteto od dneva, ko je bil uporabljen drugi odmerek. Živali iz skupine 3 so bili žrtvovane 35. dan po terapiji. Po zakolu so iz vsake žrtvovane živali vzeli jetra, ledvici, tkivo z mestom vbrižga, vzorce maščevja in skeletne mišice. Koncentracije doramektina v različnih tkivih so bile določene z validiranim postopkom s HPLC v dveh ponovitvah (duplikatih) za vse tkivne vzorce, razen za vzorec tkiva z mestom vbrižga, ki je bil

analiziran v štirih ponovitvah (meja detekcije 0,5 µg/kg, meja kvantifikacije 2,5 µg/kg (5 µg/kg v maščevju).

Tkiva z mestom vbrižga v živalih iz skupine 2 (le-te so prejele dva odmerka) so vsebovala največji zaostanek, sledila so jim jetra in maščevje. V tkivih z mestom vbrižga zdravila so bile koncentracije doramektina 709 do 5731 µg/kg po 7 dneh, 326 do 4144 µg/kg po 14 dneh, 96,3 do 1381 µg/kg po 21 dneh, 40,1 to 754 µg/kg po 28 dneh, 4,88 to 119 µg/kg po 35 dneh, 24,4 do 185 µg/kg po 42 dneh, manj kot 2,5 do 94,3 po 49 dneh in manj kot 2,5 do 31,5 µg/kg po 56 dneh.

V živalih iz skupine 3, ki so prejela le enkratni odmerek, so bila povprečja vseh zaostankov nižja od 10 µg/kg in sicer v jetrih (2,56 do 7,72 µg/kg), v ledvicah (manj kot 2,5 do 2,58 µg/kg), v maščevju (manj kot 2,5 to 17,4 µg/kg) in v skeletni mišici (manj kot 2,5 do 4,89) po 35 dneh. Zaostanki v tkivu na mestu vbrižga so se gibal v intervalu od 67,3 do 144 µg/kg na tej časovni točki (to je, po 35 dneh). Primerjava podatkov iz skupin 2 in 3 je pokazala, da uporaba drugega odmerka ni vplivala na profil izčistka v užitnih tkivih pri karenci (čakalni dobi) okrog 35 dni.

V drugi študiji je dvajset ovc subkutano prejelo s ³H (radioaktivno) označen doramektin v odmerku 300 µg/kg. Novi dve živali sta služili kot kontroli. Skupine štirih ovc (dve ženskega in dve moškega spola) so bile žrtvovane po 14, 35, 42, 49 in 56 dneh po terapiji. Po zakolu so iz vsake žrtvovane živali vzeli jetra, ledvici, tkivo z mestom vbrižga, vzorce maščevja in skeletno mišico. Vzorci tkiv so bili homogenizirani, koncentracija doramektina v podvzorcu je bila določena z uporabo validiranega analitičnega postopka s HPLC (meja detekcije 0,5 µg/kg, meja kvantifikacije 2,5 µg/kg).

Najvišje koncentracije doramektina v jetrih, ledvicah, mišicah in maščevju so bile določene v vzorcih, ki so bili odvzeti 14 dni po terapiji (povprečne vrednosti so bile: jetra, $38,8 \pm 14,5$ µg/kg; ledvica, $12,3 \pm 7,4$ µg/kg; skeletna mišica, $9,8 \pm 4,6$ µg/kg in maščevje, $62,2 \pm 25,6$ µg/kg). V vseh preostalih časovnih točkah (čas odvzema vzorcev) so bile koncentracije doramektina v jetrih, ledvicah in skeletni mišici na meji kvantifikacije oziroma pod njo. V maščevju so bili zaostanki v vseh preostalih časovnih točkah nižji od 8 µg/kg. Koncentracije doramektina v tkivih z mestom vbrižga so bile zelo različne; povprečna vrednost je bila nad vrednostjo MRL v vseh časovnih točkah (629 ± 829 µg/kg po 14 dneh, 108 ± 101 µg/kg po 35 dneh, $25,5 \pm 42,4$ µg/kg po 42 dneh, 103 ± 101 µg/kg po 49 dneh in 112 ± 106 µg/kg po 56 dneh).

Zaradi velike variabilnosti teh rezultatov so v okviru tretje študije ponovno analizirali tkiva z mestom vbrižga zdravila, ki so jih pridobili v drugi študiji. Po obsežni ponovni homogenizaciji ostankov tkiv z mestom vbrižga (38-204 g) so za vsako žival analizirali štiri podvzorke z maso 2,5 g z namenom določitve zaostanka doramektina. Navkljub obsežni re-homogenizaciji in večjemu številu podvorcev so rezultati ostali zelo raznoliki s povprečnimi vrednostmi, ki so presegle MRL v vseh časovnih točkah ($1866,8 \pm 1725,9$ µg/kg po 14 dneh, $267 \pm 283,1$ µg/kg po 35 dneh, $81,8 \pm 60,1$ µg/kg po 42 dneh, $261,4 \pm 302,6$ µg/kg po 49 dneh in $82,8 \pm 66,4$ µg/kg po 56 dneh).

2.2 Izračun karence

Izračun karence je temeljil na statističnih izračunih zaostankov v tkivih z mestom vbrižga glede na MRL v mišicah in sicer v skladu s priporočili delovnega gradiva CVMP o zaostankih v tkivih z mestom vbrižga (III/5933/94-EN). Ta pristop nudi največjo stopnjo varnosti za potrošnika.

Za prvo študijo je statistični izračun, narejen v skladu z EMEA/CVMP/036/95-FINAL pokazal, da znaša karenci za tkiva z mestom vbrižga po intramuskularnem injiciranju 70 dni (zaokroženo na cele tedne).

Niti druga niti tretja študija nista primerni za določitev karence po subkutani uporabi zdravila. Izračunana je bila sicer karenci 182 dni, toda po mnenju CVMP ta pristop ne vzdrži, saj niso bile narejene nobene dejanske študije zakolov v določenih časovnih točkah, ki bi potrdile to predpostavko. Poleg tega je težavno izvesti ekstrapolacijo koncentraciji zaostankov, določenih v tkivih z mestom vbrižga, na podlagi katere bi lahko napovedali ustrezen čas karence. Poenostavljen pristop k zaostankom v tkivih z mestom vbrižga ni mogoč, saj so bili zaostanki v večini vzorcev, pridobljenih v zakolu 56 dni po terapiji, nad MRL vrednostjo 20 µg/kg.

3. Zaključki in priporočila

Delovno gradivo CVMP-ja o zaostankih v tkivih z mestom vbizga (III/5933/94-EN) priporoča, da se tkivo z mestom vbizga skupaj z njegovimi zaostanki obravnava kot "normalno" mišico v primerih, ko je eno izmed tarčnih tkiv mišica. Karenca bi morala biti določena na podlagi izčistka zaostankov oz. v vrednostih, ki so pod MRL v tkivih z mestom vbizga. V primerih, ko mišica ni tarčno tkivo in posledično ni znan MRL, je potrebno upoštevati pristop s toksikološkim parametrom ADI.

Odbor, po preučitvi zadeve, kot je predstavljena v priloženem poročilu o oceni, priporoča, da bi morala karenci za raztopine za injiciranje, ki vsebujejo doramektin, namenjene intramuskularni uporabi v ovčjih vrstah, znašati 70 dni za meso in drobovino. Čeprav je v številnih državah članicah, skupaj z večjim odmerkom 300 µg/kg telesne teže, predpisan tudi nižji odmerek v vrednosti 200 µg/kg telesne teže, niso znani nobeni podatki o zaostankih po uporabi teh nižjih odmerkov. Zato priporočilo o 70-dnevni karenci velja za oba odmerka.

Pregledane študije o subkutani uporabi doramektina ne vsebujejo zanesljivih podatkov, na podlagi katerih bi lahko naredili veljaven izračun. Na podlagi podatkov, ki so bili na voljo, ni bilo mogoče določiti karence po subkutanem injiciranju doramektina. Zaradi tega bi bilo potrebno vse reference o subkutani uporabi zdravila umakniti iz literature, ki se tiče zdravila Dectomax.