

BILAGA I

**LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING,
FÖRPACKNINGAR OCH FÖRPACKNINGSTORLEKAR I MEDLEMSSTATERNA,
ISLAND OCH NORGE**

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Farmaceutisk form	Djurarter	Frekvens	Rekommenderad dos	Karenstid (kött och mjölk)
Österrike	Pfizer Corp. Austria Seidengasse 33-35 1071 Wien Österrike	Dectomax 1% Injektionslösning för Rinder und Schafe	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur och får Ingen behandling av djur som producerar mjölk för mänsklig konsumtion	En enda dosering	200 µg/kg kroppsvikt	Kött: Nötkreatur: 42 dagar Får: 40 dagar
Belgien	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	Dectomax	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur och får	En enda dosering	200 µg/kg kroppsvikt	Kött: Nötkreatur: 42 dagar Får: 35 dagar Mjölk: Nötkreatur: 60 dagar Får: 70 dagar
Danmark	Pfizer Aps Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmark	Dectomax Vet DK MT NO 15721	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur Inte för användning hos nötkreatur som producerar mjölk för mänsklig konsumtion.	En enda dosering	200 µg/kg kroppsvikt	Kött: 45 dagar Mjölk: Skall inte användas senare än 60 dagar före förväntad kalvning.
Finland	Pfizer Oy, Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dectomax Vet	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, renar, svin Får ej ges till djur som producerar mjölk till mänsklig konsumtion under laktation	En enda dosering	Nötkreatur och renar: 200 µg/kg kroppsvikt Svin: 300 µg/kg kroppsvikt	Kött: Nötkreatur och renar: 42 dagar Svin: 49 dagar Mjölk: Karenstid för mjölk 60 dagar för ej lakterande kvigor, renar och djur
Frankrike	Pfizer 23/25 Ave du docteur Lannelongue 75014 Paris Frankrike	Dectomax	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur och får Ej för användning hos mjölkkor under laktation eller som sinar eller hos mjölktackor	En enda dosering	Nötkreatur: 200 µg/kg kroppsvikt (endast subkutant) Får: 200 µg/kg kroppsvikt (subkutant eller intramuskulärt)	Kött: Nötkreatur: 42 dagar Får: 35 dagar (intramuskulärt), 56 dagar (subkutant)
Tyskland	Pfizer GmbH Pfizerstrasse 1 76139 Karlsruhe Tyskland	Dectomax	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur och får Inte för användning hos lakterande djur som producerar mjölk för mänsklig konsumtion.	En enda dosering	200 µg/kg kroppsvikt	Kött: Nötkreatur, får: 60 dagar

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Farmaceutisk form	Djurarter	Frekvens	Rekommenderad dos	Karenstid (kött och mjölk)
Grekland	Pfizer Hellas Alketou 5 11633 Pagrati – Athina Grekland	Dectomax	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Får Nötkreatur Får inte användas hos mjölkkor. Svin	En enda dosering	Får: 200 µg/kg kroppsvikt (subkutant, intramuskulärt) Nötkreatur: 200 µg/kg kroppsvikt (subkutant) Svin: 300 µg/kg kroppsvikt (intramuskulärt)	Kött: Får: 35 dagar Nötkreatur: 42 dagar Svin: 49 dagar Mjölk: Får: Får inte användas hos mjölkfår, inbegripet dräktiga tackor under på 50 dagar före lamning. Nötkreatur: Får inte användas hos mjölkkor inbegripet dräktiga mjölkkvigor 60 dagar före kalvning
Irland	Pfizer Ltd. Walton Oaks, Dorking Road Tadworth, Surrey KT20 7NT England	Dectomax 1% Injicerbar lösning	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur och får	En enda dosering	Nötkreatur: 200 µg/kg kroppsvikt Får: 300 µg/kg kroppsvikt	Kött: Nötkreatur: 63 dagar Får: 63 dagar
Italien	Pfizer Italia SRL Via Valbondione 113 00188 Rom Italien	Dectomax 1% (doramectin)	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, får och svin Får inte användas hos djur som producerar mjölk för mänsklig konsumtion	En enda dosering	Nötkreatur och får: 200 µg/kg kroppsvikt Svin: 300 µg/kg kroppsvikt	Kött: Nötkreatur: 42 dagar Får: 35 dagar Svin: 37 dagar
Luxemburg	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgien	Dectomax	10 mg/ml	Injektion	Nötkreatur och får Inte för användning hos nötkreatur som producerar mjölk för mänsklig konsumtion. Inte för användning hos får som producerar mjölk för mänsklig konsumtion	En enda dosering	Nötkreatur: 200 µg/kg kroppsvikt (subkutant) Får: 300 µg/kg kroppsvikt (subkutant eller intramuskulärt)	Kött: Nötkreatur: 42 dagar Får: 35 dagar Mjölk: Nötkreatur: Får inte användas hos sinande mjölkkor inbegripet dräktiga kvigor de sista 60 dagarna före kalvning Får: Får inte användas under de sista 70 dagarna före lamning

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Farmaceutisk form	Djurarter	Frekvens	Rekommenderad dos	Karenstid (kött och mjölk)
Nederländerna	Pfizer Animal Health B.V. PO Box 37 2900 AA CAPELLE AAN DEN IJSSEL Nederländerna	Dectomax (REG NL 9844) Prontax (REG NL 9884)	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Ej lakterande får (produkterna får även användas hos svin och nötkreatur)	En dosering som kan upprepas om symptom på <i>P.ovis</i> -infektion inte försvinner inom 14 dagar	200 µg/kg kroppsvikt	Kött: Nötkreatur: 75 dagar Får: 70 dagar Svin: 56 dagar Mjölk: Nötkreatur och får: produkten ej tillåten hos mjölkfår.
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park Edifício 10 2740-244 Porte Salvo Portugal	Dectomax solution injectable	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, får och svin	En enda dosering	Nötkreatur och får: 200 µg/kg kroppsvikt Svin: 300 µg/kg kroppsvikt	Kött: Nötkreatur: 42 dagar. Får: 35 dagar Svin: 56 dagar Mjölk: Nötkreatur: Ej tillåten hos lakterande kor, skall inte administreras 60 dagar före kalvning Får: Ej tillåten hos lakterande får, skall inte administreras 70 dagar före lamning
Spanien	Pfizer Avda.De Europa, 20b Parque Empresarial La Moraleja 28108 ALCOBENDAS Spanien	Dectomax solution injectable	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur och får	En enda dosering	200 µg/kg kroppsvikt	Kött Nötkreatur: 42 dagar Får: 60 dagar
Sverige	Pfizer AB Box 501 183 25 Täby Sverige	Dectomax vet	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, får, (renar)		Nötkreatur (och renar): 200 µg/kg kroppsvikt (subkutant) Får: 200 µg/kg kroppsvikt (subkutant eller intramuskulärt)	Kött: Nötkreatur: 49 dagar Får: 45 dagar (intramuskulärt); 60 dagar (subkutant) Renar: 42 dagar Mjölk: Nötkreatur: ej tillåten hos lakterande kor, skall inte administreras efter 60 dagar före kalvning Får: ej tillåten hos lakterande får, skall inte administreras efter 70 dagar före lamning

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Farmaceutisk form	Djurarter	Frekvens	Rekommenderad dos	Karenstid (kött och mjölk)
Storbritannien	Pfizer Ltd Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Storbritannien	Dectomax Injectable Solution for Cattle and Sheep	10mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Får och nötkreatur Får ej användas hos lakterande tackor eller kor som producerar mjölk för mänsklig konsumtion		Får: 300 µg/kg kroppsvikt Nötkreatur: 200 µg/kg kroppsvikt	Kött: Nötkreatur: 70 dagar Får: 56 dagar Mjölk: Får: Får inte användas hos sinande mjölkkor inbegripet dräktiga kvigor under de sista 60 dagarna före kalvning
Island	Pfizer A/S Vestre Gade 18 2650 Hvidovre Danmark	Dextomax	1 %	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, i synnerhet stutar. Får ej användas hos lakterande kor som producerar mjölk för mänsklig konsumtion, inte ens under viloperioden Får: Inte för användning hos mjölkttackor som producerar mjölk för mänsklig konsumtion. Får ej användas hos dräktiga tackor Svin	En enda dosering	Nötkreatur: 200 µg/kg kroppsvikt (subkutant) Får: 200 µg/kg kroppsvikt (subkutant, intramuskulärt) Svin: 300 µg/kg kroppsvikt Smågrisar < 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	Kött: Nötkreatur: 45 dagar. Får: 35 dagar Mjölk: Nötkreatur: Får inte användas hos dräktiga kor de sista 60 dagarna före kalvning. Får: Får inte användas hos mjölkttackor under åtminstone de sista 70 dagarna före lamning, om mjölken är avsedd för mänsklig konsumtion
Norge	Pfizer As, Norway Orion Pharma As Animal Health P.O. Box 52 0508 Oslo, Norge	Dectomax	10 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur, får, svin, renar Får ej användas hos lakterande nötkreatur, tackor eller renar som producerar mjölk för mänsklig konsumtion.		Nötboskap och renar: 200 µg/kg kroppsvikt Får: 200 µg/kg kroppsvikt (subkutant, intramuskulärt), (Nematodirus 300 µg/kg kroppsvikt (subkutant, intramuskulärt)) Svin: 300 µg/kg kroppsvikt	Kött: Nötboskap och renar: 42 dagar Får: 45 dagar (intramuskulärt), 60 dagar (subkutant) - Nematodirus battus 55 dagar (intramuskulärt), 70 dagar (subkutant) Svin: 49 dagar Mjölk: Nötkreatur: Får inte användas under de sista 60 dagarna före kalvning. Får: Får inte användas under de sista 70 dagarna före lamning.

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

1. Inledning och bakgrund

Dectomax är en injektionsvätska som innehåller doramektin, en syntetisk förening tillhörande gruppen avermektiner, som är avsedd för behandling av inre och yttre parasiter i nötkreatur, får, svin och ren, med undantag av lakterande djur som producerar mjölk för humankonsumtion. I EU:s medlemsstater och i de EES/EFTA-stater som anges i bilaga I har produkten godkänts som injektionsvätska för intramuskulär eller subkutan administrering. Det finns betydande skillnader i de karenstider som olika medlemsstater har fastställt för köttvävnader av får, från 35 till 70 dagar.

Den 27 januari 2004 uppmanade Storbritannien CVMP att avge ett yttrande i enlighet med artikel 34 i rådets direktiv 2001/82/EG om de skiljaktiga beslut som de behöriga nationella myndigheterna har fattat i fråga om karenstider för kött och inälvor när de har godkänt försäljning av Dectomax injektionsvätska för användning på får.

Vid sitt sammanträde den 10–12 februari 2004 inledde CVMP ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 34 i rådets direktiv 2001/82/EG för Dectomax injektionsvätska innehållande doramektin. Frågorna gällde karenstiderna och lämnades till innehavarna av godkännande för försäljning den 16 februari 2004. Svaren inkom den 17 juni 2004.

Den 7 september 2004 antog CVMP ett yttrande med rekommendation att karenstiden för injektionslösningar innehållande doramektin för intramuskulär användning hos får-arter skall vara 70 dagar för kött och inälvsmat. Med avseende på den subkutana användningen hos får-arter, rekommenderade kommitteen att ingen karenstid kunde fastställas och att referenser till denna administreringsväg skulle tas bort från produktinformationen.

Den 17 september 2004 inlämnade innehavaren av försäljningstillståndet en avsikt att överlaga till EMEA. Grunderna för överklagandet inlämnades till EMEA den 8 november 2004.

CVMP hade tidigare utvärderat doramektin för att fastställa högsta tillåtna restmängder (MRL) i enlighet med rådets förordning 2377/90. CVMP fastställde en toxikologisk gräns för acceptabelt dagligt intag (ADI-värde) på 0,5 µg/kg kroppsvikt (30 µg/person) för doramektin, baserat på NOEL 0,1 mg/kg kroppsvikt/dag för mydriasis som observerats i en 3-månaders toxicitetsstudie på beaglehundar och med användning av en säkerhetsfaktor på 200.

Doramektin togs med i bilaga I till rådets förordning (EEG) nr 2377/90 och följande högsta tillåtna restmängder fastställdes för får:

Muskler: 20 µg/kg	Fett: 100 µg/kg
Lever: 50 µg/kg	Njure: 30 µg/kg

2. Diskussion

2.1 Restmängdsstudier

Företrädaren för innehavaren av godkännandet för försäljning presenterade tre studier för hänskjutningsförfarandet.

I den första studien fick trettiofå får (grupp 2) en intramuskulär injektion av doramektin med en dos på 300 µg/kg kroppsvikt vid 2 tillfällen med 7 dagars mellanrum. Fyra får (grupp 3) fick en enda intramuskulär injektion av doramektin med en dos på 300 µg/kg kroppsvikt på studiedag 0. De återstående 4 fåren (grupp 1) fungerade som kontrollgrupp och fick inte någon behandling. Djuren i grupp 2 slaktades (2 handjur och 2 hondjur vid varje tidpunkt) 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 och 56 dagar efter den andra behandlingen. Djuren i grupp 3 slaktades dag 35 efter behandlingen. Vid slakten togs lever, njure, injektionsstället samt prover på fett och skelettmuskulatur från varje djur. Koncentrationen av doramektin i de olika vävnaderna fastställdes i två olika vävnadsprover (fyra för injektionsstället) med en validerad HPLC-metod (detektionsgräns 0,5 µg/kg, kvantifieringsgräns 2,5 µg/kg (5 µg/kg i fett)).

I grupp 2, djur som fått två doser, återfanns de högsta restmängderna på injektionsställena följt av lever och fett. Koncentrationerna av doramektin på injektionsställena var 709 till 5 731 µg/kg vid 7 dagar, 326 till 4 144 µg/kg vid 14 dagar, 96,3 till 1 381 µg/kg vid 21 dagar, 40,1 till 754 µg/kg vid 28 dagar, 4,88 till 119 µg/kg vid 35 dagar, 24,4 till 185 µg/kg vid 42 dagar, mindre än 2,5 till 94,3 vid 49 dagar och mindre än 2,5 till 31,5 µg/kg vid 56 dagar.

I grupp 3, djur som fått en enda dos, låg samtliga genomsnittliga restmängder under 10 µg/kg i lever (2,56 till 7,72 µg/kg), njure (mindre än 2,5 till 2,58 µg/kg), fett (mindre än 2,5 till 17,4 µg/kg) och skelettmuskulatur (mindre än 2,5 till 4,89) efter 35 dagar. Restmängderna på injektionsställena varierade från 67,3 till 144 µg/kg vid denna tidpunkt. Jämförelse av data från grupperna 2 och 3 indikerade att administrering av en andra dos inte påverkade restmängdens profil i köttvävnader vid karenstider på omkring 35 dagar.

I den andra studien fick tjugo får subkutana injektioner med ^3H –radioaktivt märkt doramektin vid en dosnivå på 300 µg/kg. Ytterligare 2 djur fungerade som kontrollgrupp och fick inte någon behandling. Grupper om 4 får (2 handjur, 2 hondjur) slaktades vid 14, 35, 42, 49 och 56 dagar efter behandling. Vid slakten togs lever, njure, injektionsställe, fett och skelettmuskulatur. Vävnadsproverna homogeniserades och koncentrationen av doramektin i ett enda delprov fastställdes med en validerad HPLC-metod (detektionsgräns 0,5 µg/kg, kvantifieringsgräns 2,5 µg/kg).

De högsta koncentrationerna av doramektin i lever, njure, muskler och fett påträffades vid 14 dagar (medelvärdena var: lever, $38,8 \pm 14,5$ µg/kg; njure, $12,3 \pm 7,4$ µg/kg; skelettmuskulatur, $9,8 \pm 4,6$ µg/kg och fett, $62,2 \pm 25,6$ µg/kg). Vid alla andra tidpunkter låg koncentrationerna av doramektin i lever, njure och skelettmuskulatur på eller under kvantifieringsgränsen. I fett låg restmängderna under 8 µg/kg vid alla återstående tidpunkter. Koncentrationer av doramektin i vävnader från injektionsstället varierade starkt och medelvärdet låg över MRL vid alla tidpunkter för slakt (629 ± 829 µg/kg vid 14 dagar, 108 ± 101 µg/kg vid 35 dagar, $25,5 \pm 42,4$ µg/kg vid 42 dagar, 103 ± 101 µg/kg vid 49 dagar och 112 ± 106 µg/kg vid 56 dagar).

Den tredje studien utgjordes av en ny analys av vävnad från injektionsställena från den andra studien på grund av de stora skillnaderna i de erhållna resultaten. Efter omfattande re-homogenisering av återstående vävnader från injektionsställena (38–204 g) analyserades fyra delprover på 2,5 g per djur för bestämning av doramektin. Trots den omfattande re-homogeniseringen och ett ökat antal delprover kvarstod variationerna i resultaten med medelvärden som översteg MRL vid alla tidpunkter ($1\,866,8 \pm 1\,725,9$ µg/kg vid 14 dagar, $267 \pm 283,1$ µg/kg vid 35 dagar, $81,8 \pm 60,1$ µg/kg vid 42 dagar, $261,4 \pm 302,6$ µg/kg vid 49 dagar och $82,8 \pm 66,4$ µg/kg vid 56 dagar).

2.2 Beräkning av karenstider

Karenstiderna baserades på statistiska beräkningar av restmängder på injektionsställena i förhållande till högsta tillåtna restmängder i muskler enligt rekommendationerna i CVMP:s arbetsdokument om restmängder på injektionsställena (III/5933/94-EN). Denna strategi ger det bästa skyddet för konsumenterna.

För den första studien anger statistiska beräkningar av karenstider för vävnader från injektionsstället efter intramuskulär injektion i enlighet med EMEA/CVMP/036/95-FINAL en period på 70 dagar (avrundat till hela veckor).

Varken den andra eller den tredje studien lämpar sig för att fastställa en karenstid efter subkutan administrering. En karenstid på 182 dagar beräknades, men CVMP anser inte att detta är ett hållbart tillvägagångssätt eftersom det inte finns några studier från tidpunkterna för slakt som kan bekräfta denna prediktion och det är svårt att extrapolera en lämplig karenstid från de koncentrationer av restmängder som påträffats i proverna från injektionsstället. Det är inte möjligt att behandla restmängderna på injektionsstället på ett förenklat sätt eftersom de översteg MRL på 20 µg/kg i de flesta av de provexemplar som togs under den sista perioden innan djuren slaktades (56 dagar).

3. Slutsatser och rekommendationer

I CVMP:s arbetsdokument om restmängder på injektionsställena (III/5933/94-EN) rekommenderas att injektionsstället och restmängderna däri skall behandlas som ”normala” muskler där en av målvävnaderna består av muskler. Karenstidens längd skall baseras på den tid det tar innan restmängderna har minskat till under MRL vid injektionsstället. Endast där muskler inte utgör en målvävnad skall ett tillvägagångssätt baserat på acceptabelt dagligt intag (ADI) övervägas.

Kommittén har behandlat frågan enligt bifogade utredningsprotokoll för hänskjutandet och förordar att karenstiden för injektionsvätska innehållande doramektin för intramuskulära injektioner för användning på får bör vara 70 dagar för kött och inälvor. Även om en lägre dos på 200 µg/kg kroppsvikt indikeras i ett antal medlemsstater liksom även den högre dosen på 300 µg/kg kroppsvikt,

har några restmängdsdata inte lämnats för denna lägre dos. Rekommendationen om en karenstid på 70 dagar gäller därför båda doserna.

De granskade studierna ger inga tillförlitliga data för doramektin som givits subkutant som kan ligga till grund för en välgrundad beräkning. Det är inte möjligt att fastställa en karenstid för subkutana injektioner med doramektin på grundval av tillgängliga data, och hänvisningar till detta administreringssätt bör strykas ur produktlitteraturen.