

Annex I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsform, Stärke des Tierarzneimittels, Zieltierarten, Art der Anwendung, Wartezeit, Antragsteller im Mitgliedsland

Mitgliedsland EU / EWR	Antragsteller	Bezeichnung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltie- rarten	Art der Anwendung	Therapeutis- che Dosis	Wartezeit
Österreich	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.
Bulgarien	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.

Mitgliedsland EU / EWR	Antragsteller	Bezeichnung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltie- rarten	Art der Anwendung	Therapeutis- che Dosis	Wartezeit
Dänemark	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.
Spanien	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.

Mitgliedsland EU / EWR	Antragsteller	Bezeichnung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltie- rarten	Art der Anwendung	Therapeutis- che Dosis	Wartezeit
Finnland	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.
Frankreich	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.

Mitgliedsland EU / EWR	Antragsteller	Bezeichnung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltie- rarten	Art der Anwendung	Therapeutis- che Dosis	Wartezeit
Ungarn	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.
Irland	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.

Mitgliedsland EU / EWR	Antragsteller	Bezeichnung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltie- rarten	Art der Anwendung	Therapeutis- che Dosis	Wartezeit
Island	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.
Niederlande	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.

Mitgliedsland EU / EWR	Antragsteller	Bezeichnung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltie- rarten	Art der Anwendung	Therapeutis- che Dosis	Wartezeit
Norwegen	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.
Polen	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.

Mitgliedsland EU / EWR	Antragsteller	Bezeichnung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltie- rarten	Art der Anwendung	Therapeutis- che Dosis	Wartezeit
Portugal	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.
Rumänien	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.

Mitgliedsland EU / EWR	Antragsteller	Bezeichnung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltie- rarten	Art der Anwendung	Therapeutis- che Dosis	Wartezeit
Schweden	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.
Slowenien	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 5 mg/ml Pour-On Solution for Cattle	Pour-On Lösung	Doramectin 5 mg/ml	Rind	lokal entlang der Wirbelsäule zwischen Schultern und Schwanzan- satz applizieren	1 ml (5 mg Doramectin) pro 10 kg KGW	RIND: Essbare Gewebe und Organe: 35 Tage Milch - Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Nicht bei trocken gestellten Tieren anwenden, nicht anwenden bei trächtigen Tieren, welche innerhalb der nächsten 60 Tage abkalben werden.

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Prontax 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder und zugehörige Bezeichnungen

1. Einführung

Prontax 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder und zugehörige Bezeichnungen ist eine klare, farblose Lösung zum Übergießen, die Doramectin enthält. Doramectin ist ein Antiparasitikum, das aus der Fermentation ausgewählter Stämme des Bodenorganismus *Streptomyces avermitilis* isoliert wird. Es ist ein makrozyklisches Lakton und eng verwandt mit Ivermectin. Beide Verbindungen haben ein breites antiparasitäres Wirkungsspektrum gemeinsam und bewirken eine ähnliche Paralyse bei Nematoden und parasitären Arthropoden.

Das Tierarzneimittel wird zur Behandlung des Befalls mit gastrointestinalen Rundwürmern, Lungenwürmern, Augenwürmern, Dasselfliegen, saugenden und beißenden Läusen, Krätzmilben und Kleinen Weidestechfliegen bei Rindern angewandt.

Der Antragssteller Pfizer Limited hat einen Antrag auf ein dezentralisiertes Verfahren für Dectomax 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder eingereicht. Der Referenzmitgliedstaat war Irland und die betroffenen Mitgliedstaaten waren Bulgarien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Island, die Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Slowenien, Spanien und Ungarn. Der Antrag wurde gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eingereicht (d. h. ein Antrag für ein Generikum). Das Referenzarzneimittel für diesen Generikum-Antrag war Dectomax 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder.

Es seien die beiden nachstehend angeführten Änderungen angemerkt, die während des dezentralisierten Verfahrens und des Befassungsverfahrens des CVMP am Erstantrag vorgenommen wurden:

- Während des dezentralisierten Verfahrens wurde der vorgeschlagene Name des Tierarzneimittels von Dectomax 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder auf Prontax 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder geändert¹.
- Während des Befassungsverfahrens in Irland wurde die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Referenzarzneimittels Dectomax 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder von Pfizer Healthcare Ireland auf Elanco Animal Health, Eli Lilly and Company Limited übertragen und der Name des Referenzarzneimittels in Irland auf Zearl 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder geändert.

Während des Verfahrens bestanden zwischen dem Referenzmitgliedstaat und den betroffenen Mitgliedstaaten unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der Daten, die zur Stützung der Umweltrisikobewertung vorgelegt wurden. Zwei betroffene Mitgliedstaaten (die Niederlande und Frankreich) vertraten die Auffassung, dass die Genehmigung von Dectomax 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder ein potenzielles ernsthaftes Risiko für die Umwelt darstellen könnte. Daraufhin wurde der CVMP mit der Angelegenheit befasst.

Der CVMP wurde um ein Gutachten zu den Bedenken der betroffenen Mitgliedstaaten und Schlussfolgerungen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Prontax 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder ersucht.

¹ Während des dezentralisierten Verfahrens wurde vereinbart, dass die Genehmigung für das Generikum unter dem Namen „Dectomax“ solange nicht erteilt wird, bis das Referenzarzneimittel unter dem Namen „Dectomax“ entweder zurückgezogen oder umbenannt worden ist.

2. Bewertung der vorgelegten Daten

Das Verfahren für Prontax 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder betrifft die potenziellen ernsthaften Risiken, die Frankreich und die Niederlande in Bezug auf die Umweltrisikobewertung (*environmental risk assessment*, ERA) vorbrachten.

Bei den potenziellen ernsthaften Umweltrisiken, die von Frankreich und den Niederlanden ermittelt wurden, handelt es sich gemäß den vorgeschlagenen Gebrauchsanweisungen um Risiken für Dungfauna und Daphnien sowie um das von den Niederlanden ermittelte Risiko des Bioakkumulationspotenzials im Zusammenhang mit der Bestimmung des Log P_{ow} in einem Testverfahren, das als nicht für den Wirkstoff angemessen erachtet wurde.

Umweltrisikobewertung

Von dem Antragsteller wurde gemäß den vom CVMP verabschiedeten VICH-Leitlinien für die Phase-I- und Phase-II-Bewertung (CVMP/VICH/592/98-FINAL, CVMP/VICH/790/03-final) sowie der CVMP-Leitlinie zur Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln zur Unterstützung der VICH-Leitlinien GL6 und GL38 (CVMP/ERA/418282/2005-corr) eine Umweltrisikobewertung durchgeführt. Es war eine Phase-II-Tier-A-Bewertung erforderlich.

Für den n-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\log P_{ow}$) wurde unter Anwendung der Schüttelmethode ein Wert von 4,4 bestimmt. Diese Methode gilt allerdings für Stoffe mit einem $\log P_{ow}$ -Wert von über 4 als ungeeignet. Der CVMP vertrat die Ansicht, dass die Prüfmethode zur Bestimmung des n-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten nicht angemessen war. Der $\log P_{ow}$ -Wert von 4,4 kann daher nur als ein Indikator für den aktuellen Wert betrachtet werden.

Da ein $\log P_{ow}$ -Wert ≥ 4 vorliegt, ist eine Beurteilung der Bioakkumulation erforderlich. Es wurde allerdings keine Bioakkumulationsstudie vorgelegt und auch keine Bewertung der Sekundärvergiftung durchgeführt. Der CVMP war der Auffassung, dass der verfügbare Datensatz keine Bewertung der Bioakkumulation zuließe und eine Bioakkumulation von Doramectin deshalb nicht ausgeschlossen werden könne.

Bezüglich der Toxizität gegenüber der Dungfauna waren mehrere Studien und veröffentlichte Literatur verfügbar. Die Risikocharakterisierung für die Dungfauna wurde unter Anwendung von prognostizierten Umweltkonzentrationen (*Predicted Environmental Concentrations*, PEC) für Dung durchgeführt, die aus der vorgelegten Metabolismusstudie abgeleitet wurden. Die über die Fäzes von Rindern ausgeschiedene Konzentration der Doramectin-Gesamtrückstände erreichte ihren Höchstwert 21 Tage nach Verabreichung (270 $\mu\text{g}/\text{kg}$) und fiel anschließend ab. Sie betrug nach 35 Tagen 52 $\mu\text{g}/\text{kg}$ und nach 56 Tagen 3,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Die Muttersubstanz betrug 79 % des radioaktiven Gesamtrückstands in den Fäzes. Über die Art und die Anteile der Metaboliten sind keine Daten verfügbar. Daher ist eine Verfeinerung der PEC auf der Grundlage des Metabolismus nicht möglich, die Risikobewertung basiert auf Gesamtrückständen.

Auf der Grundlage der abgeschätzten Nicht-Effekt-Konzentrationen (*Predicted No Effect Concentrations*, PNEC), die aus der LC50 von 1,34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Substrat für Kleine Weidenstechfliegen (*Haematobia irritans*) und der Konzentration ohne beobachtete Wirkung (*No Observed Effect concentration*, NOEC) von 4,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Substrat für Dungkäfer (*Ontophagus gazelle*) abgeleitet wurden, ergaben sich für beide Spezies hohe Risikoquotienten (20149 beziehungsweise 675, auf Grundlage der Gesamtrückstandsmenge im Dung 21 Tage nach Verabreichung), was auf ein hohes akutes Risiko für Dunginsekten in Tier A hinwies. Es sollte daher eine Tier B-Bewertung durchgeführt werden. Es wird allerdings anerkannt, dass derzeit keine harmonisierte Empfehlung zur Art und Weise der Durchführung von Tier-B-Bewertungsstudien für Dunginsekten verfügbar ist.

Die Risikocharakterisierung für die aquatische Umwelt wurde auf der Grundlage einer EC50 von 0,1 µg/l und einer NOEC von 0,025 durchgeführt, die aus einer akuten Toxizitätsstudie zu Doramectin in Daphnien (*D. magna*) abgeleitet wurde. Auf der Grundlage der prognostizierten Umweltkonzentrationen (PEC) für Oberflächengewässer PEC_{OG} von 0,0026 µg Doramectin/l Oberflächengewässer (Abschwemmungsszenario) und PEC_{OG} von 0,5225 µg Doramectin/l Oberflächengewässer (direkte Ausscheidung) wurde ein akutes Risiko für Daphnien in Tier A für beide Expositionsszenarien festgestellt, mit PEC/PNEC-Risikoquotienten (RQ) von 26 beziehungsweise 5225. Nach der Verfeinerung der PEC_{OG} unter Anwendung des FOCUS-Modells, wie dies durch die CVMP-Leitlinie CVMP/ERA/418282/2005 empfohlen wird, bleibt für Daphnien ein RQ von über 1 bestehen.

Eine weitere Verfeinerung der PEC in Anbetracht dessen, dass die maximale Ausscheidung der Gesamtrückstände 21 Tage nach Verabreichung stattfand und 2,3 % der verabreichten Dosis betrug, sowie auf der Grundlage der Sedimentaufteilung, führte zu einem PEC_{OG} (verfeinert-direkt) von 0,00037 µg/l und ergab für Daphnien einen RQ (3,7), der noch immer über 1 lag. Da das Risiko für Daphnien durch Verfeinerungen der PEC nicht ausgeschlossen werden konnte, sollte eine Tier-B-Bewertung gemäß der VICH-Leitlinie 38 durchgeführt werden, für die eine Reproduktionsstudie mit *Daphnia magna* erforderlich ist. Allerdings ist diese Studie nicht verfügbar und kann in diesem Verfahren nicht verlangt werden.

Schlussfolgerungen bezüglich der Umweltverträglichkeit

Der Antragsteller legte eine gezielte Umweltrisikobewertung der Phase II vor. Das Ergebnis der Umweltrisikobewertung zeigt, dass die RQ in der Tier-A-Bewertung in zwei Fällen, nämlich bei den Daphnien (in Anlehnung an ein Szenario der direkten Ausscheidung) und der Dungfauna größer als 1 sind. Gemäß der VICH-Leitlinie 38 Phase II ist eine Tier-B-Bewertung erforderlich. Im ersten Fall konnte das Risiko für Daphnien durch mehrere Verfeinerungen der PEC-Werte für das Szenario der direkten Ausscheidung nicht ausgeschlossen werden. Im Rahmen der Umweltrisikobewertung wurde keine Reproduktionsstudie mit *Daphnia magna* zur Durchführung einer Tier-B-Bewertung vorgelegt.

Im Hinblick auf die Dungfauna zeigten die Ergebnisse der Tier-A-Bewertung einen sehr hohen RQ auf, der auf ein unannehmbares akutes Risiko hinwies. Anhand der vorgelegten Zusatzdaten konnte ein mittel- bis langfristiges Risiko für Dunginsekten nicht ausgeschlossen werden. Da derzeit keine harmonisierte Empfehlung über die Art und Weise der Durchführung von Tier-B-Bewertungsstudien an Dunginsekten vorliegt, ist man der Auffassung, dass das nachgewiesene Risiko mit Maßnahmen zur Risikominderung, mit denen die Exposition verringert werden soll, bewältigt werden kann.

In Bezug auf die Bioakkumulation wird der log P_{ow}-Wert angesichts der angewandten Methode (Schüttelmethode) nicht als robust erachtet. Da der verfügbare Datensatz keine Bewertung der Bioakkumulation zulässt, kann eine Bioakkumulation von Doramectin nicht ausgeschlossen werden.

Um den nachgewiesenen Risiken für aquatische Organismen und Dungfauna sowie allen noch bestehenden Ungewissheiten hinsichtlich der Bioakkumulation Rechnung zu tragen, werden folgende Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen:

Nachfolgender Text wird für Abschnitt 4.5 (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgeschlagen:

Doramectin hat eine hohe toxische Wirkung auf Dungfauna und aquatische Organismen und kann möglicherweise in Sedimenten akkumulieren.

Das Risiko für aquatische Ökosysteme und Dungfauna kann durch Vermeidung einer zu häufigen und wiederholten Anwendung von Doramectin (und Anthelmintika derselben Klasse) reduziert werden.

Das Risiko für aquatische Ökosysteme kann dadurch reduziert werden, dass Rinder nach ihrer Behandlung zwei bis fünf Wochen lang von Gewässern ferngehalten werden.

Nachfolgender Text sollte in Abschnitt 5.3 (Umwelteigenschaften) der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels aufgenommen werden:

Doramectin besitzt, wie auch andere makrozyklische Laktone, ein Potenzial für Nebenwirkungen auf Nicht-Zielorganismen. Nach der Behandlung können über mehrere Wochen hinweg potenziell toxische Doramectin-Mengen ausgeschieden werden. Doramectin enthaltende Fäzes, die von behandelten Tieren auf der Weide ausgeschieden werden, können die große Zahl der dungfressenden Organismen verringern, was zu einem beeinträchtigten Dungabbau führen kann.

Doramectin hat eine hohe toxische Wirkung auf aquatische Organismen und kann in Sedimenten akkumulieren.

Nutzen-Risiko-Bewertung

Einführung

Prontax 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder enthält Doramectin als Wirkstoff. Der Antrag wurde gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG in der geänderten Fassung eingereicht, d. h., es handelt sich um einen Generikum-Antrag.

Bewertung des Nutzens

Der Nutzen war nicht Gegenstand dieser Befassung, er wurde im Rahmen des vorangegangenen dezentralisierten Verfahrens geprüft.

Direkter Nutzen

Für das Tierarzneimittel gelten dieselben Anwendungsgebiete wie für das Referenzarzneimittel. Das Tierarzneimittel ist für die Behandlung des Befalls mit gastrointestinalen Rundwürmern, Lungenwürmern, Augenwürmern, Dasselfliegen, saugenden und beißenden Läusen, Krätzmilben und Kleinen Weidestechfliegen bei Rindern angezeigt.

Es ist bekannt, dass die internen und externen Parasiten, für die dieses Produkt angezeigt ist, erhebliche Produktionsverluste verursachen und einen negativen Einfluss auf das Wohlergehen der Tiere haben.

Das Tierarzneimittel wird topisch in einem schmalen Streifen der Rückenlinie entlang vom Widerrist bis zum Schwanzansatz appliziert.

Indirekter Nutzen

Der zusätzliche Nutzen dieses Tierarzneimittels ist derselbe wie beim Referenzarzneimittel.

Für das Produkt ist eine anhaltende Wirkung angegeben, die einen Zeitraum von 21 bis 49 Tagen decken soll. Das Tierarzneimittel besitzt eine Doppelwirkung gegen Endo- und Ektoparasiten und kann die Zahl der Behandlungen mit unterschiedlichen Arzneimitteln verringern.

Risikobewertung

Was den Nutzen betrifft, so wurde die Qualität des Tierarzneimittels im Rahmen dieser Befassung nicht vom CVMP erörtert.

Im Allgemeinen wird bezüglich des Nutzens erwartet, dass alle anderen Risiken, mit Ausnahme einzelner in der Befassung (ERA) ermittelter Risiken, dieselben wie die beim Referenzarzneimittel sein werden. Diese wurden vom CHMP nicht erörtert.

Was die Umweltsicherheit angeht, wurde, abgesehen von der Tatsache, dass der vorliegende Datensatz den Ausschluss einer Bioakkumulation von Doramectin nicht zulässt, sowohl ein Risiko für das aquatische Kompartiment, welches auf verfügbaren Daten zur Toxizität (akute Toxizität für *Daphnia magna*) basiert, als auch ein Risiko für die Dungfauna, die dem Rückstände enthaltenden Dung bei empfohlener Dosierung des Arzneimittels ausgesetzt ist, festgestellt. Daher werden Maßnahmen zur Risikominderung, wie diese in der Produktinformation aufgeführt sind, als erforderlich angesehen.

Schlussfolgerungen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis

Unter der Voraussetzung, dass die empfohlenen Maßnahmen zur Risikominderung bezüglich des Risikos für die aquatischen Organismen und die Dungfauna in die Produktliteratur mit aufgenommen werden, scheint das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv zu sein.

Begründung für die Änderung der Produktinformation

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Auf der Grundlage der Daten aus der Umweltrisikobewertung, die zusammen mit dem Antrag vorgelegt wurden, war man der Auffassung, dass Maßnahmen zur Risikominderung angewendet werden sollten, um den nachgewiesenen Risiken für aquatische Organismen und Dungfauna sowie allen sonstigen noch bestehenden Ungewissheiten bezüglich der Bioakkumulation Rechnung zu tragen.

gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die von den Niederlanden und Frankreich vorgebrachten Einwände die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Prontax 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) nicht verhindern sollten, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Tierarzneimittel, vorbehaltlich der in Anhang III angeführten empfohlenen Änderungen der Produktinformation, positiv ist.

Annex III

**Ergänzungen in den relevanten Abschnitten der SPC,
Kennzeichnung und Gebrauchsinformation**

Die valide SPC, Kennzeichnung und Gebrauchsinformation entsprechen den finalen Versionen, welche durch das Coordination-Group-Verfahren generiert wurden, nachstehende Änderungen wurden beschlossen:

Ergänzen Sie die folgenden Textpassagen in den jeweiligen Abschnitten der Produktinformation

Fachinformation

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

.....

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Doramectin ist sehr toxisch für die Dungfauna und für Wasserlebewesen und kann sich unter Umständen im Sediment anreichern.

Das Risiko für Ökosysteme im Wasser und die Dungfauna kann reduziert werden durch das Vermeiden einer allzu häufigen und wiederholten Anwendung von Doramectin (und anderen Anthelmintika der selben Klasse).

Das Risiko für Ökosysteme im Wasser kann ferner dadurch reduziert werden, dass behandelte Rinder von Wasserläufen fern gehalten werden in einem Zeitraum von zwei bis 5 Wochen nach Behandlung.

5.3 Umweltverträglichkeit

Wie andere makrozyklische Lactone, hat Doramectin das Potential bei Anwendung an anderen Spezies als den Zieltierarten unerwünschte Wirkungen hervorzurufen. Nach Behandlung kann es zur Ausscheidung von potentiell toxischen Konzentrationen von Doramectin über einen Zeitraum von mehreren Wochen kommen. Faeces welches Doramectin enthält und auf der Weide abgesetzt wird, kann die Vielfalt und Aktivität der Dungfauna herabsetzen und so den Abbau des Dungs beeinflussen.

Doramectin ist sehr toxisch für Wasserlebewesen und kann sich unter Umständen im Sediment anreichern.

Kennzeichnung

9. Besondere warnhinweise, soweit erforderlich

Doramectin ist sehr toxisch für die Dungfauna und für Wasserlebewesen und kann sich unter Umständen im Sediment anreichern.

Wie andere makrozyklische Lactone, hat Doramectin das Potential bei Anwendung an anderen Spezies als den Zieltierarten unerwünschte Wirkungen hervorzurufen. Nach Behandlung kann es zur Ausscheidung von potentiell toxischen Konzentrationen von Doramectin über einen Zeitraum von mehreren Wochen kommen. Faeces welches Doramectin enthält und auf der Weide abgesetzt wird, kann die Vielfalt und Aktivität der Dungfauna herabsetzen und so den Abbau des Dungs beeinflussen.

Das Risiko für Ökosysteme im Wasser und die Dungfauna kann reduziert werden durch das Vermeiden einer allzu häufigen und wiederholten Anwendung von Doramectin (und anderen Anthelmintika der selben Klasse).

Das Risiko für Ökosysteme im Wasser kann ferner dadurch reduziert werden, dass behandelte Rinder von Wasserläufen fern gehalten werden in einem Zeitraum von zwei bis 5 Wochen nach Behandlung.

.....

Gerbauchsinformation

12. Besondere warnhinweise

Doramectin ist sehr toxisch für die Dungfauna und für Wasserlebewesen und kann sich unter Umständen im Sediment anreichern.

Wie andere makrozyklische Lactone, hat Doramectin das Potential bei Anwendung an anderen Spezies als den Zieltierarten unerwünschte Wirkungen hervorzurufen. Nach Behandlung kann es zur Ausscheidung von potentiell toxischen Konzentrationen von Doramectin über einen Zeitraum von mehreren Wochen kommen. Faeces welches Doramectin enthält und auf der Weide abgesetzt wird, kann die Vielfalt und Aktivität der Dungfauna herabsetzten und so den Abbau des Dungs beeinflussen.

Das Risiko für Ökosysteme im Wasser und die Dungfauna kann reduziert werden durch das Vermeiden einer allzu häufigen und wiederholten Anwendung von Doramectin (und anderen Anthelmintika der selben Klasse).

Das Risiko für Ökosysteme im Wasser kann ferner dadurch reduziert werden, dass behandelte Rinder von Wasserläufen fern gehalten werden in einem Zeitraum von zwei bis 5 Wochen nach Behandlung.

.....