

## **Anhang I**

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

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Österreich	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Bulgarien	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Zypern	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Tschechische Republik	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Dänemark	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Estland	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Griechenland	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage



Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Spanien	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Finnland	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Frankreich	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Ungarn	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Irland	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Island	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Letland	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Litauen	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage



Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Malta	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Niederlande	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Norwegen	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Polen	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Portugal	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Rumänien	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Schweden	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Slowenien	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage



Mitgliedsland EU / EWR	Antrag-steller	Bezeich-nung	Darreichungs- form	INN/Stärke	Zieltier- arten	Art der Anwendung	Therapeutisc he Dosis	Wartezeit
Slowakei	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Injektionslös- ung	Doramectin 10 mg/ml	Rind, Schaf und Schwein	Rind - subkutan  Schaf und Schwein - intramuskulär	Rind und Schaf - 1 ml per 50 kg KGW  Schwein - 1 ml per 33 kg KGW	<b>RIND:</b> Essbare Gewebe und Organe: 54 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. <b>SCHAF:</b> Essbare Gewebe und Organe: 63 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 70 Tage ablammen werden. <b>SCHWEIN:</b> Essbare Gewebe und Organe: 56 Tage

## **Anhang II**

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

# Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Bewertung von Prontax 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder, Schafe und Schweine und zugehörige Bezeichnungen

## 1. Einführung

Prontax 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder, Schafe und Schweine und zugehörige Bezeichnungen ist eine sterile Injektionslösung, die 10 mg Doramectin pro ml 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.

Bei Rindern ist das Tierarzneimittel für die Behandlung und Bekämpfung des Befalls mit gastrointestinalen Rundwürmern, Lungenwürmern, Augenwürmern, Dasselfliegen, Läusen und Krätzmilben angezeigt. Bei Schweinen ist das Tierarzneimittel für die Behandlung des Befalls mit Krätzmilben, gastrointestinalen Rundwürmern, Lungenwürmern, Nierenwürmern und saugenden Läusen angezeigt. Es schützt Schweine 18 Tage lang vor einer Infektion oder Reinfektion mit *Sarcoptes scabiei*.

Bei Schafen ist das Tierarzneimittel für die Behandlung und Bekämpfung des Befalls mit *Psoroptes ovis* (Räudemilbe) und die Behandlung und Kontrolle des Befalls mit gastrointestinalen Rundwürmern und Nasen-Dassellarven angezeigt.

Der Antragssteller Pfizer Limited hat einen Antrag auf ein dezentralisiertes Verfahren für Dectomax 10 mg/ml Lösung für Rinder, Schafe und Schweine eingereicht. Der Referenzmitgliedstaat war Irland und die betroffenen Mitgliedstaaten waren Bulgarien, Dänemark, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Island, Lettland, Litauen, Malta, die Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Slowakei, Slowenien, Spanien, die Tschechische Republik, Ungarn und Zypern. Der Antrag wurde gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eingereicht (d. h. ein Antrag für ein Generikum). Die Referenzarzneimittel für diesen Generikum-Antrag waren Dectomax 1 % w/v Lösung zur Injektion für Rinder und Schafe und Dectomax 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Schweine.

Während des Verfahrens bestanden zwischen dem Referenzmitgliedstaat und den betroffenen Mitgliedstaaten unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der Daten, die zur Stützung der Umweltrisikobewertung vorgelegt wurden und der vorgeschlagenen Wartezeit für Rinder. Zwei betroffene Mitgliedstaaten (die Niederlande und Frankreich) vertraten die Auffassung, dass die Genehmigung von Prontax 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder, Schafe und Schweine ein potenzielles ernsthaftes Risiko für die Umwelt und ein Risiko für den Verbraucher 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 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder, Schafe und Schweine ersucht.

Bevor auf die umstrittenen Punkte eingegangen wird, 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 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder, Schafe und Schweine auf Prontax 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder, Schafe und Schweine geändert.<sup>1</sup>
- Während des Befassungsverfahrens in Irland wurden die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der beiden Referenzarzneimittel Dectomax 1% w/v Lösung zur Injektion für Rinder und Schafe und Dectomax 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Schweine von Pfizer Healthcare Ireland auf Elanco Animal Health, Eli Lilly and Company Limited übertragen und die Namen der Referenzarzneimittel in Irland auf Zearl 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder und Schafe und Zearl 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Schweine geändert.

## 2. Bewertung der vorgelegten Daten

Das Verfahren für Prontax 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder, Schafe und Schweine betrifft die potenziellen ernsthaften Risiken, die Frankreich und die Niederlande in Bezug auf die Umweltrisikobewertung (*environmental risk assessment*, ERA) vorbrachten und die Bedenken der Niederlande hinsichtlich der vorgeschlagenen Wartezeit für Rinder.

Bei den potenziellen schweren Umweltrisiken, die von Frankreich und den Niederlanden ermittelt wurden, handelt es sich gemäß den vorgeschlagenen Gebrauchsanweisungen um Risiken für die Dungfauna und die *Daphna magna*, sowie um das von den Niederlanden ermittelte Risiko des Bioakkumulationspotenzials im Zusammenhang mit der Bestimmung des Log P<sub>ow</sub> in einem Testverfahren, das als nicht für den Wirkstoff angemessen erachtet wurde.

Das von den Niederlanden nachgewiesene potenzielle schwere Risiko hinsichtlich der Wartezeit betrifft die vorgeschlagene Wartezeit von 54 Tagen für die Schlachtung von Rindern, die unter Berücksichtigung der Rückstandsmengen an der Injektionsstelle, die in anderen als der als Schlüsselstudie verwendeten Studie gezeigt wurden, und dass keine der Rückstandseliminierungsstudien gemäß den bestehenden Leitlinien für Rückstände an der Injektionsstelle durchgeführt wurde, als recht kurz erachtet wird.

### 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.

Die Umweltrisikobewertung für Schweine kann gemäß der VICH-Leitlinie mit Phase I abgeschlossen werden. Für Rinder und Schafe war eine Phase-II-Tier-A-Bewertung erforderlich.

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

<sup>1</sup> 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 „Dektomax“ entweder zurückgezogen oder umbenannt worden ist.

Da ein  $\log P_{ow} \geq 4$  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 5 Tage nach Verabreichung (562 µg/kg) und fiel anschließend ab. Sie betrug nach 14 Tagen 239 µg/kg. Die Konzentration der Muttersubstanz in Fäzes erreichte ihren Höchstwert 3 Tage nach Verabreichung (319 µg/kg) und betrug nach 14 Tagen 133 µg/kg (letzter Probenahmepunkt). Über die Art und die Anteile der Metaboliten sind keine Daten verfügbar. Daher ist eine Verfeinerung der PEC-Werte 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 µg/kg Substrat für Kleine Weidenstechfliegen (*Haematobia irritans*) und der Konzentration ohne beobachtete Wirkung (No Observed Effect concentration, NOEC) von 4,0 µg/kg Substrat für Dungkäfer (*Ontophagus gazelle*) abgeleitet wurden, ergaben sich für beide Spezies hohe Risikoquotienten (RQ) (41940 beziehungsweise 1405, auf Grundlage der Gesamtrückstandsmenge im Dung am Tag 5 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<sub>OG</sub> von 0,0005 µg Doramectin/l Oberflächengewässer (Abschwemmungsszenario) und PEC<sub>OG</sub> von 0,209 µg Doramectin/l Oberflächengewässer (direkte Ausscheidung) wurde ein akutes Risiko für Daphnien in Tier A für beide Expositionsszenarien festgestellt, mit Risikoquotienten (RQ) von 5 und 2090 entsprechend. Nach Verfeinerung der PEC<sub>OG</sub> unter Anwendung des FOCUS-Modells, wie dies durch die CVMP-Leitlinie CVMP/ERA/418282/2005 empfohlen wird, gelangte man zu dem Schluss, dass aquatische Organismen nicht durch Doramectin gefährdet sind, das durch Abschwemmung in Oberflächengewässer gelangt.

Eine weitere Verfeinerung der PEC für das Szenario der direkten Ausscheidung in Anbetracht dessen, dass die maximale Ausscheidung der Gesamtrückstände an Tag 5 nach Verabreichung stattfand und 7,8 % der verabreichten Dosis betrug, sowie auf der Grundlage der Sedimentaufteilung, führte zu einem PEC<sub>OG</sub> (verfeinert-direkt) von 0,00049 µg/l und ergab für Daphnien einen RQ (4,9), 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 im Rahmen dieses Verfahrens nicht verlangt werden.

## **Schlussfolgerungen bezüglich der Umweltverträglichkeit**

Der Antragsteller legte eine gezielte Umweltrisikobewertung der Phase II vor. Das Ergebnis der Umweltrisikobewertung für Rinder 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 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 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, werden Maßnahmen zur Risikominderung, mit denen die Exposition verringert werden soll, für die Bewältigung des nachgewiesenen Risikos für erforderlich erachtet.

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.

Hinsichtlich der Umweltverträglichkeit der Anwendung von Prontax 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Schafe vertrat der CVMP die Meinung, dass gemäß der CVMP-Empfehlung ausschließlich Rinder von dem Szenario „direkte Ausscheidung in Oberflächengewässer“ betroffen sind. Daher wurde dieses Szenario nicht für Schafe berücksichtigt. Für das Abschwemmszenario kann die Schlussfolgerung für das Rind auf das Schaf extrapoliert werden, da die höchste PEC beim Rind (0,84 µg/kg) höher als die höchste PEC beim Schaf (0,48 µg/kg) war. Für aquatische Organismen sah man keine Gefährdung durch das Doramectin, das durch Abschwemmung aus der Anwendung bei Schafen in Oberflächengewässer gelangt.

Es stehen keine spezifischen Studien zur Dungfauna bei Schafen zur Verfügung. Da keine Daten vorliegen, wird vorgeschlagen, das Risiko für die Dungfauna durch Schafe ähnlich wie das von der Behandlung von Rindern ausgehende Risiko zu betrachten.

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) 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) bei Rindern und Schafen 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 vermindern, was zu einem beeinträchtigten Dungabbau führen kann.

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

### **Wartezeit für Rinder**

Die folgenden Rückstandshöchstmengen (*maximal residue levels*, MRL) wurden in der EU für den Wirkstoff Doramectin (Liste 1 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 für alle zur Lebensmittelerzeugung genutzten Säugetierarten) festgelegt:

Muskel: 40 µg/kg

Fett: 150 µg/kg

Leber: 100 µg/kg

Nieren: 60 µg/kg

Für das Referenzarzneimittel wurde für Rinder eine Wartezeit von 63 Tagen festgelegt. Seit der Zulassung des Referenzarzneimittels sind die MRL für den Wirkstoff Doramectin (auf die oben angeführten Mengen) erhöht worden und es wurden zur Unterstützung einer kürzeren Wartezeit für Rinder Daten zu Rückständen vorgelegt.

Sieben Rückstandsstudien wurden zur Verfügung gestellt und vom CVMP für die Berechnung der Wartezeit für Rinder beurteilt.

Mit Ausnahme einer Studie handelte es sich bei allen um GLP-Studien, die mit jeweils derselben Formulierung (plus oder minus radioaktivem Tracer) durchgeführt wurden. Zwei der Rückstandsstudien wurden unter einer Art der Anwendung, die vom bestimmungsgemäßen Gebrauch des Tierarzneimittels abweicht, durchgeführt und daher als nicht relevant für die Evaluierung erachtet.

Injektionsstelle war das Gewebe mit der geringsten Rückstandsdepletionsrate und daher bilden die Ergebnisse aus der Injektionsstelle die Grundlage, aus der die Wartezeit abgeleitet wird.

Eine der Rückstandsstudien umfasste keine Probenahme an der Injektionsstelle und wurde daher nicht zur Festlegung der Wartezeit berücksichtigt.

Die vier übrigen Studien werden nachstehend zusammengefasst.

Im Anschluss an eine subkutane Einzelverabreichung von Doramectin in der empfohlenen Dosis von 200 µg/kg KG wurde im Jahr 1989 eine GLP-Studie zur Depletion der Rückstände im Gewebe an Kälbern (3 Gruppen zu je 4 Tieren) durchgeführt.

Die Doramectin-Rückstände an der Injektionsstelle lagen 35 Tage nach Behandlung unterhalb der MRL für Muskeln.

Die Studie steht nicht im Einklang mit der „Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods“ (CVMP-Leitlinie „Ansatz zur Harmonisierung von Wartezeiten“ (EMEA/CVMP/036/95/final) und der Leitlinie zu Rückständen an der Injektionsstelle (EMEA/CVMP/542/03-FINAL), da die Probenahme an der Injektionsstelle nicht gemäß den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie (d. h. mit einem separaten Kern plus umliegendes Gewebe) durchgeführt wurde.

Im Anschluss an eine subkutane Einzelverabreichung von Doramectin in der empfohlenen Dosis von 200 µg/kg KG wurde eine GLP-Studie zur Depletion der Rückstände im Gewebe aus dem Jahr 1991 an Kälbern (18 Tiere) durchgeführt.

Die Studie steht nicht im Einklang mit der Leitlinie zu Rückständen an der Injektionsstelle (EMEA/CVMP/542/03-FINAL), da die Probenahme an der Injektionsstelle nicht gemäß den Empfehlungen in der aktuellen Leitlinie (d. h. mit einem separaten Kern plus umliegendes Gewebe) erfolgte und die nur zwischen 201-359 g wiegenden Proben ein geringes Gewicht aufwiesen.

Bei den einzelnen Tieren wurden stark variierende Rückstände festgestellt. Die Doramectin-Rückstände lagen an der Injektionsstelle 35 Tage nach Verabreichung, d. h. am letzten Zeitpunkt, über den Daten vorliegen, bei allen Tieren oberhalb der MRL für Muskeln.

Im Anschluss an eine subkutane Einzelverabreichung von Doramectin in der empfohlenen Dosis von 200 µg/kg KG wurde eine Nicht-GLP-Studie zur Depletion der Rückstände im Gewebe aus dem Jahr 2003 an Rindern (24 Tiere) durchgeführt. Der vorgelegte Studienbericht ist sehr knapp und das Gewicht der Tiere wurde nicht angegeben. Die Größen der an der Injektionsstelle entnommenen Proben wurden nicht angegeben und es wurden keine Ringproben entnommen. Die Injektionsstellen wurden weder nach 35 und noch nach 56 Tagen untersucht.

Die Rückstände an den Injektionsstellen variierten stark zwischen den einzelnen Tieren. Doramectin-Rückstände lagen bei allen Tieren 49 Tage nach Verabreichung, d. h. am letzten Zeitpunkt, über den Daten vorliegen, an der Injektionsstelle nach wie vor oberhalb der MRL für Muskeln.

Es wurde eine GLP-Studie zur Depletion der Rückstände im Gewebe aus dem Jahr 2002 an Rindern (34 Tiere) im Anschluss an zwei subkutanen Verabreichungen von Doramectin in der empfohlenen Dosis von 200 µg/kg KG mit einer Zeitspanne von 7 Tagen zwischen den Dosen durchgeführt.

Um mehrere Injektionsstellen zu erhalten, wurden zwei anstatt einer subkutanen Verabreichung durchgeführt. Die Zahl der Tiere in den Gruppen überstieg die in der Leitlinie zur Wartezeit (EMEA/CVMP/036/95/final) empfohlene Mindestanzahl. 6 anstatt 4 Tiere pro Gruppe. Das Gewicht der Tiere lag unter 250 kg. Es wurden nur Proben von den Injektionsstellen (500-600 g) entnommen.

Die Studie wurde gut aber nicht vollständig im Einklang mit der Leitlinie zu den Rückständen an der Injektionsstelle (EMEA/CVMP/542/03-FINAL) durchgeführt, da keine Ringprobe entnommen wurde. Es sei angemerkt, dass die Studie (2002) vor der Einführung dieser Leitlinie (2005) durchgeführt wurde. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass zurzeit gültige Injektionsstellen in dieser Studie ausgelassen wurden.

Die individuellen Doramectin-Rückstände an der Injektionsstelle lagen 35 Tage nach Behandlung unterhalb der MRL für Muskeln.

Diese Studie wurde als die geeignetste Studie erachtet, auf deren Grundlage sich eine Wartezeit für Fleisch und Innereien von Rindern festlegen lässt, jedoch sollten bei der Beurteilung alle relevanten Daten berücksichtigt werden. Obwohl diese Studie gut durchgeführt worden war, können andere Studien nicht außer Acht gelassen werden, außer es liegt ein triftiger Grund dafür vor (z. B. Nachweis von Fehlern). Im Einzelnen war der Ausschuss der Ansicht, dass Ergebnisse aus anderen Studien, die an den letzten Messzeitpunkten an Tag 35 und Tag 49 Rückstände zeigten, die über den MRL für Muskeln lagen, nicht außer Acht gelassen werden dürfen.

Darüber hinaus zeigten die Studien eine große Variabilität der Rückstandsmengen an den Injektionsstellen auf und es stand keine von ihnen vollkommen im Einklang mit den aktuellen Leitlinien.



Es wurden signifikante Abweichungen (im Bereich von 5- bis 68-fach) zwischen den einzelnen Studien beobachtet, die sich nicht durch das unterschiedliche Gewicht der einzelnen Proben aus der Injektionsstelle erklären lassen.

Auf der Grundlage der Daten aus der letzten Studie lässt sich eine Wartezeit von 54 Tagen berechnen. Angesichts der in den Studien beobachteten Variabilität, sowie der Tatsache, dass keine der Studien vollkommen der aktuellen Leitlinie entsprach und dass in einer Reihe von Studien die Rückstandskonzentrationen am letzten Zeitpunkt über dem MRL lagen, hielt man es jedoch für angemessen, eine Sicherheitsspanne von 30 % miteinzubeziehen, um die mit dem gesamten Datensatz verbundenen Ungewissheiten auszugleichen. Dies führte zu einer Wartezeit von 70 Tagen.

Der Ausschuss nahm zur Kenntnis, dass die endgültige Version der Produktinformation, zu der man während des Verfahrens der Koordinierungsgruppe am Tag 210 gelangte, spezielle Warnhinweise bezüglich der Anwendungsbedingungen für Milchkühe umfasste. Dies wurde vom CVMP nicht berücksichtigt, weil es nicht Bestandteil dieser Befassung war.

## **Nutzen-Risiko-Bewertung**

Prontax 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder, Schafe und Schweine 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. Bei Rindern ist das Tierarzneimittel für die Behandlung und Bekämpfung des Befalls mit gastrointestinalen Rundwürmern, Lungenwürmern, Augenwürmern, Dasselfliegen, Läusen und Krätzmilben angezeigt. Bei Schweinen ist das Tierarzneimittel für die Behandlung des Befalls mit Krätzmilben, gastrointestinalen Rundwürmern, Lungenwürmern, Nierenwürmern und saugenden Läusen angezeigt. Es schützt Schweine 18 Tage lang vor einer Infektion oder Reinfektion mit *Sarcoptes scabiei*.

Bei Schafen ist das Tierarzneimittel für die Behandlung und Bekämpfung des Befalls mit *Psoroptes ovis* (Räudemilbe) und die Behandlung und Kontrolle des Befalls mit gastrointestinalen Rundwürmern und Nasen-Dassellarven 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 als einzelne subkutane oder intramuskuläre Injektion verabreicht.

### **Indirekter Nutzen**

Der zusätzliche Nutzen dieses Tierarzneimittels ist derselbe wie beim Referenzarzneimittel.

Für das Produkt ist eine anhaltende Wirkung angegeben, die einen Zeitraum von 18 bis 42 Tagen decken soll. Die Notwendigkeit für wiederholte Behandlungen ist im Verhältnis zu anderen Anthelmintika geringer.

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 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 und Wartezeit für Rinder) ermittelter Risiken, dieselben wie die beim Referenzarzneimittel sein werden. Diese wurden vom CVMP nicht diskutiert.

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 geeignete Maßnahmen zur Risikominderung, wie diese in der Produktinformation aufgeführt sind, als erforderlich angesehen.

Hinsichtlich der Verbrauchersicherheit wird eine Wartezeit von 70 Tagen für Fleisch und Innereien von Rindern empfohlen.

### **Schlussfolgerungen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Unter der Voraussetzung, dass (1) die empfohlenen Maßnahmen zur Risikominderung bezüglich des Risikos für die aquatischen Organismen und die Dungfauna in die Produktliteratur mit aufgenommen werden und (2) die Wartezeit für Fleisch und Innereien von Rindern auf 70 Tage festgelegt wird, 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.
- Auf der Grundlage der im Rahmen des Antrags vorgelegten Rückstandsdepletionsdaten zu Rindern war man der Auffassung, dass eine Wartezeit von 70 Tagen für Fleisch und Innereien vom Rind festgelegt werden sollte.

gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die von den Niederlanden und Frankreich vorgebrachten Einwände die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Prontax 10 mg/ml Lösung zur Injektion für Rinder, Schafe und Schweine 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.

## **Anhang 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.

#### **4.11 Wartezeit**

Rind:

Essbare Gewebe und Organe:                      70 Tage

.....

#### **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

## 8. WARTEZEIT

Rind:

Essbare Gewebe und Organe: 70 Tage

.....

## 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.

.....

# Gebrauchsinformation

## 10. WARTEZEIT

Rind:

Essbare Gewebe und Organe: 70 Tage

.....

## 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 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.

.....