

Załącznik I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktu leczniczego weterynaryjnego, gatunków zwierząt, dróg podania, okresów karencji, wnioskodawców w Państwie Członkowskim

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Austria	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Bułgaria	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Cypr	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Republika Czeska	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owce i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zaszreniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zaszreniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Dania	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Estonia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Grecja	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Hiszpania	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Finlandia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Francja	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Węgry	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Irlandia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Islandia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Łotwa	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Litwa	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo C członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Malta	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Holandia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Norwegia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Polska	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Portugalia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Rumunia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Szwecja	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Słowenia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Państwo Członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa	Postać farmaceutyczna	INN/moc	Gatunki zwierząt	Droga podania	Zalecana dawka	Okres karencji
Słowacja	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Roztwór do wstrzykiwań	Doramectin 10 mg/ml	Bydło, owce i świnie	Bydło - podskórnie Owcei i świnie - domięśniowo	Bydło i owce - 1 ml na 50 kg masy ciała Świnie - 1 ml na 33 kg masy ciała	BYDŁO: Tkanki jadalne: 54 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u krów w zasuszeniu oraz u ciężarnych jałówek w ciągu 60 dni przed planowanym porodem OWCE: Tkanki jadalne: 63 dni Mleko: Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Nie stosować u owiec w zasuszeniu oraz u ciężarnych owiec w ciągu 70 dni przed planowanym porodem. ŚWINIE: Tkanki jadalne: 56 dni

Załącznik II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu leczniczego Prontax 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, owiec i świń i produktów powiązanych pod różnymi nazwami

1. Wprowadzenie

Produkt Prontax 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, owiec i świń (i produkty powiązane pod różnymi nazwami) jest jałowym roztworem do wstrzykiwań zawierającym 10 mg doramektyny w 1 ml. Doramektyna jest środkiem przeciwpasożytniczym otrzymanym w wyniku fermentacji wybranych szczepów pochodzących od organizmów żyjących w glebie *Streptomyces avermitilis*. Jest makrocyclicznym laktonem blisko związanym z ivermektyną. Oba związki mają szerokie spektrum działania przeciwpasożytniczego i wywołują podobny rodzaj porażenia u nicieni i stawonogów pasożytniczych.

U bydła produkt jest przeznaczony do zwalczania inwazji i zapobiegania inwazjom glist żołądkowo-jelitowych, nicieni płucnych, nicieni pasożytniczych w oku, gzów, wszy i świerzbowców. U świń produkt jest przeznaczony do zwalczania inwazji świerzbowców, glist żołądkowo-jelitowych, nicieni płucnych, nicieni pasożytniczych w oku, nicieni pasożytniczych w nerkach, wszy ssących. Lek chroni świnię przed zakażeniem lub ponownym zakażeniem wywołanym przez *Sarcoptes scabiei* przez 18 dni.

U owiec produkt jest przeznaczony do zwalczania inwazji i zapobiegania inwazjom *Psoroptes ovis* (świerzbowiec owczy) oraz glist żołądkowo-jelitowych i gzów.

Wnioskodawca, firma Pfizer Limited, wystąpił z wnioskiem o przeprowadzenie procedury zdecentralizowanej dotyczącej produktu Dectomax 10 mg/ml roztwór dla bydła, owiec i świń. Referencyjnym państwem członkowskim była Irlandia, a zainteresowanymi państwami członkowskimi były: Austria, Bułgaria, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Islandia, Litwa, Łotwa, Malta, Norwegia, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwecja i Węgry. Wniosek został złożony zgodnie z art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE (tzw. wniosek dotyczący produktu odtwórczego). Referencyjnymi produktami dla tego wniosku dotyczącego produktu odtwórczego były: Dectomax 1% wag./obj. roztwór do wstrzykiwań dla bydła i owiec oraz Dectomax 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń.

W czasie procedury referencyjne państwo członkowskie i zainteresowane państwa członkowskie nie zdołały osiągnąć porozumienia w odniesieniu do danych przedstawionych na poparcie oceny ryzyka środowiskowego i proponowanego okresu karencji u bydła. Dwa zainteresowane państwa członkowskie (Holandia i Francja) uznały, że zarejestrowanie produktu Prontax 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, owiec i świń może stwarzać potencjalne poważne zagrożenie dla środowiska i ryzyko dla konsumentów. W wyniku tego sprawa została przekazana do CVMP.

Zwrócono się do CVMP o wydanie opinii na temat zastrzeżeń wniesionych przez zainteresowane państwa członkowskie i orzeczenie o stosunku korzyści do ryzyka produktu Prontax 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, owiec i świń.

Przed omówieniem kwestii spornych należy zwrócić uwagę na dwie poniżej przedstawione zmiany w pierwszym wniosku, które zostały wprowadzone w czasie procedury zdecentralizowanej i procedury arbitrażowej CVMP:

- Podczas procedury zdecentralizowanej proponowana nazwa produktu została zmieniona z „Dectomax 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, owiec i świń” na „Prontax 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, owiec i świń”¹.
- Podczas procedury arbitrażowej w Irlandii pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dwóch produktów referencyjnych, Dectomax 1% wag./obj. roztwór do wstrzykiwań dla bydła i owiec i Dectomax 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń, zostały przeniesione z firmy Pfizer Healthcare Ireland na firmę Elanco Animal Health, Eli Lilly and Company Limited i nazwy referencyjnych produktów w Irlandii zostały zmienione na Zearl 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła i świń i Zearl 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń.

2. Ocena przedstawionych danych

Procedura arbitrażowa dotycząca produktu Prontax 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, owiec i świń dotyczy potencjalnych poważnych zagrożeń zgłoszonych przez Francję i Holandię w odniesieniu do oceny ryzyka dla środowiska oraz przez Holandię w odniesieniu do proponowanego okresu karencji dla bydła.

Potencjalne poważne zagrożenia dla środowiska to zgłoszone przez Francję i Holandię zagrożenie dla fauny żyjącej w odchodach i dla gatunku *Daphnia magna* przy stosowaniu zgodnie z proponowanymi zaleceniami oraz stwierdzone przez Holandię ryzyko wynikające z możliwości bioakumulacji w związku z ustaleniem współczynnika log K_{ow} z zastosowaniem nieodpowiedniej dla składnika czynnego metody testu.

Potencjalne poważne zagrożenie dotyczące okresu karencji stwierdzone przez Holandię dotyczy proponowanego okresu karencji wynoszącego 54 dni przed ubojem zwierząt, który został uznany za zbyt krótki, biorąc pod uwagę poziomy pozostałości w miejscu wstrzyknięcia wykazane w innych badaniach, niż badanie wykorzystane jako badanie podstawowe, oraz fakt, że żadne z badań dotyczących zmniejszania poziomu pozostałości nie zostało przeprowadzone zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi pozostałości w miejscu wstrzyknięcia.

Ocena ryzyka dla środowiska

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka dla środowiska zgodnie z wytycznymi VICH dotyczącymi oceny fazy I i fazy II przyjętymi przez CVMP (CVMP/VICH/592/98-wersja ostateczna, CVMP/VICH/790/03-wersja ostateczna) oraz zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi oceny wpływu weterynaryjnych produktów leczniczych na środowisko naturalne uzupełniającymi wytyczne VICH GL6 i GL38 (CVMP/ERA/418282/2005-wersja poprawiona).

Zgodnie z wytycznymi VICH, w przypadku świń, ocenę ryzyka dla środowiska można zakończyć na fazie I. Dla bydła i owiec konieczna była ocena fazy II, stopnia A.

Współczynnik podziału n-oktanol/woda (log Pow) ustalono na 4,4 z zastosowaniem metody wytrząsania w kolbie. Jednakże dla substancji ze współczynnikiem log Pow powyżej 4 metoda ta jest uważana za nieodpowiednią. CVMP uznał, że metoda testu zastosowanego w celu określenia współczynnika podziału n-oktanol/woda jest niewłaściwa. Zatem współczynnik log Pow wynoszący 4,4 może być jedynie uznany za wskaźnik rzeczystwej wartości.

Przy wartości log Pow ≥ 4 wymagana jest ocena bioakumulacji. Jednakże nie przedstawiono badania dotyczącego bioakumulacji. Nie przeprowadzono także oceny wtórnego zatrucia. CVMP uznał, że na

¹ Podczas procedury zdecentralizowanej uzgodniono, że rejestracja produktu odtwórczego pod nazwą Dectomax nie zostanie wydana, zanim produkt referencyjny o nazwie „Dectomax” nie zostanie wycofany lub inaczej nazwany.

podstawie dostępnego zestawu danych ocena bioakumulacji nie jest możliwa, a zatem nie można wykluczyć bioakumulacji doramektyny.

W odniesieniu do toksycznego wpływu na faunę żyjącą w odchodach dostępnych jest wiele badań i publikacji w piśmiennictwie naukowym. Do określenia ryzyka dla fauny żyjącej w odchodach zastosowano wartości przewidywanych stężeń w środowisku (ang. Predicted Environmental Concentrations, PEC) dla odchodów, wyznaczone w załączonym badaniu dotyczącym metabolizmu. Stężenie wszystkich pozostałości doramektyny wydalanych w odchodach bydła osiągało szczyt po 5 dniach po podaniu (562 µg/kg), a następnie zmniejszyło się, osiągając poziom 239 µg/kg po 14 dniach. Stężenie macierzystego leku w kale osiągało szczyt po 3 dniach po podaniu (319 µg/kg) i wynosiło 133 µg/kg po 14 dniach (ostatni punkt czasowy pobierania próbek). Ponieważ brak danych dotyczących rodzaju i zawartości metabolitów, niemożliwe jest zweryfikowanie wartości PEC na podstawie metabolizmu, ocena ryzyka jest oparta na poziomie wszystkich pozostałości.

Na podstawie przewidywanych stężeń niewywołujących negatywnych skutków w środowisku (ang. Predicted No Effect Concentrations, PNECs) ustalonych na podstawie stężenia LC50 wynoszącego 1,34 µg/kg gleby dla much (*Haematobia irritans*) i najwyższego stężenia niewywołującego efektów szkodliwych (NOEC) równego 4,0 µg/kg gleby dla chrząszczy żyjących w odchodach (*Ontophagus gazelle*) uzyskano wysokie współczynniki ryzyka (ang. risk quotient, RQ) dla obu gatunków (odpowiednio 41940 i 1405, na podstawie ilości wszystkich pozostałości w odchodach w 5. dniu po podaniu), co wskazuje na bardzo wysokie ryzyko dla owadów żyjących w odchodach w ocenie stopnia A. Z tego powodu należy przeprowadzić ocenę stopnia B. Jednakże stwierdzono, że obecnie brak jest dostępnych ujednoczonych wytycznych dotyczących sposobu przeprowadzania oceny stopnia B dla owadów żyjących w odchodach.

Charakterystykę ryzyka dla środowiska wodnego przeprowadzono na podstawie stężeń EC50 równego 0,1 µg/l i NOEC równego 0,025, ustalonych w badaniu dotyczącym ostrej toksyczności doramektyny u dafni (*D. magna*). Na podstawie przewidywanych stężeń w środowisku w wodach powierzchniowych: PECwody powierzchniowe równego 0,0005 µg doramektyny/l wody powierzchniowej (scenariusz spływu) i PECwody powierzchniowe równego 0,209 µg doramektyny/l wody powierzchniowej (bezpośrednie wydalanie) w ocenie stopnia A wykryto wysokie ryzyko dla gatunku dafni w obu scenariuszach ekspozycji ze współczynnikami RQ równymi, odpowiednio: 5 i 2090. Po weryfikacji PECwody powierzchniowe z zastosowaniem modelu FOCUS zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych CVMP - CVMP/ERA/418282/2005 - uznano, że nie ma zagrożenia dla organizmów wodnych w wyniku spływu doramektyny do wód powierzchniowych.

Dalsza weryfikacja PEC dla scenariusza bezpośredniego wydalania przy uwzględnieniu, że szczytowe wydalanie wszystkich pozostałości miało miejsce w 5. dniu po podaniu leku i odpowiadało 7,8% podanej dawki oraz na podstawie podziału osadu doprowadziła do uzyskania PECwody powierzchniowej zweryfikowanej - wydalanie bezpośrednie równego 0,00049 µg/l, co daje współczynnik RQ dla gatunku dafni równy 4,9 - nadal powyżej 1. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla dafni na podstawie weryfikacji PEC, zgodnie z wytycznymi VICH 38, należy przeprowadzić ocenę stopnia B, w przypadku której konieczne jest badanie dotyczące reprodukcji *Daphnia magna*. Jednakże badanie takie nie jest dostępne i nie może być udostępnione do celów niniejszej procedury arbitrażowej.

Wnioski dotyczące wpływu na środowisko

Wnioskodawca przedstawił ukierunkowaną ocenę fazy II ryzyka dla środowiska. W przypadku bydła wynik oceny ryzyka dla środowiska wskazuje, że w ocenie stopnia A w dwóch przypadkach, a mianowicie w przypadku dafni (w scenariuszu wydalania bezpośredniego) i w przypadku fauny żyjącej w odchodach, współczynniki RQ są wyższe niż 1. Zgodnie z wytycznymi VICH 38 dotyczącymi oceny fazy II konieczna jest ocena stopnia B. W pierwszym przypadku ryzyko dla dafni można wykluczyć poprzez przeprowadzenie wielu weryfikacji PEC dla scenariusza bezpośredniego wydalania. W ocenie

ryzyka środowiskowego nie przedstawiono badania dotyczącego reprodukcji *Daphnia magna* w celu przeprowadzenia oceny stopnia B.

W przypadku fauny żyjącej w odchodach wyniki oceny stopnia A wskazały na bardzo wysoki wskaźnik RQ świadczący o wysokim, niemożliwym do zaakceptowania ryzyku. Przedstawione dane uzupełniające nie umożliwiły wykluczenia średnio- do długoterminowego ryzyka dla owadów żyjących w odchodach. Ponieważ obecnie brak jest jednolitych wytycznych dotyczących sposobu przeprowadzania oceny stopnia B dla owadów żyjących w odchodach, uznano, że aby opanować rozpoznane ryzyko, konieczne jest podjęcie środków mających na celu ograniczenie ryzyka poprzez zmniejszenie ekspozycji.

W odniesieniu do bioakumulacji wartość współczynnika log Pow, z uwagi na zastosowaną metodę (wytrząsanie w kolbie) jest uznana za niewystarczającą. Obecny zestaw danych nie umożliwia oceny bioakumulacji, tak więc nie można wykluczyć bioakumulacji doramektyny.

W odniesieniu do wpływu na środowisko w przypadku stosowania produktu Prontax 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla owiec CVMP uznał, że zgodnie z wytycznymi scenariusz „bezpośredniego wydalania do wód powierzchniowych” dotyczy tylko bydła. Zatem ten scenariusz nie był rozpatrywany w odniesieniu do owiec. W przypadku scenariusza spływu, z uwagi na fakt, że najwyższa wartość PEC bydła (0,84 µg/kg) jest wyższa niż najwyższa wartość PECowce (0,48 µg/kg), uznano, że wnioski uzyskane dla bydła mogą zostać przeniesione na owce. Uznano, że stosowanie u owiec nie stanowi zagrożenia dla organizmów wodnych w wyniku spływu doramektyny do wód powierzchniowych.

Brak dostępnych specyficznych badań dotyczących fauny żyjącej w odchodach w przypadku owiec. Wobec braku danych proponuje się, aby zagrożenie dla fauny żyjącej w odchodach ze strony odchodów owiec było traktowane jako podobne do zagrożenia wynikającego z leczenia bydła.

W celu rozwiązania rozpoznanych zagrożeń dla organizmów wodnych i fauny żyjącej w odchodach oraz pozostałych wątpliwości dotyczących bioakumulacji zaleca się podjęcie następujących środków ograniczających ryzyko:

W punkcie 4.5 (Specjalne środki ostrożności podczas stosowania) zaproponowano następujący tekst:

Doramektyna wywiera bardzo toksyczny wpływ na faunę żyjącą w odchodach i organizmy wodne i może gromadzić się w osadach.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych i fauny żyjącej w odchodach można zmniejszyć poprzez unikanie zbyt częstego i wielokrotnego stosowania doramektyny (i produktów z tej samej klasy leków przeciwpasożytniczych) u bydła i owiec.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych zostanie zmniejszone poprzez trzymanie leczonych zwierząt z dala od zbiorników wodnych przez okres od 2 do 5 tygodni po leczeniu.

W punkcie 5.3 ChPL (Wpływ na środowisko) należy zamieścić następujący tekst:

Podobnie jak inne laktony makrocycliczne doramektyna ma potencjał niepożądanego wpływu na organizmy inne niż docelowe. Po leczeniu wydalanie potencjalnie toksycznych stężeń doramektyny może występować przez okres wielu tygodni. Odchody zawierające doramektynę, wydalone na pastwiskach przez leczone zwierzęta mogą zmniejszać liczebność organizmów odżywiających się odchodami, co może mieć wpływ na rozpad odchodów.

Doramektyna jest bardzo toksyczna dla organizmów wodnych i może gromadzić się w osadach.

Okres karencji dla bydła

W UE ustalono następujące wartości najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości (ang. Maximum Residue Limit, MRL) dla substancji czynnej doramektyny (tabela 1 aneksu do rozporządzenia (UE) nr 37/2010) u wszystkich gatunków ssaków przeznaczonych do produkcji żywności:

Mięśnie:	40 µg/kg
Tłuszcz:	150 µg/kg
Wątroba:	100 µg/kg
Nerki:	60 µg/kg

Okres karencji u bydła dla produktu referencyjnego wynosi 63 dni. Od momentu zarejestrowania produktu referencyjnego wartości MRL dla substancji czynnej doramektyny zostały podwyższone (do poziomów podanych powyżej). Na poparcie krótszego okresu karencji u bydła przedstawiono dane dotyczące pozostałości.

Przedstawiono siedem badań dotyczących poziomu pozostałości, które CVMP ocenił w celu ustalenia okresu karencji u bydła.

Z wyjątkiem jednego, wszystkie badania zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej (ang. Good Laboratory Practice, GLP), z zastosowaniem tego samego preparatu (wskaźnik promieniotwórczy dodatni lub ujemny). W dwóch badaniach dotyczących poziomu pozostałości zastosowano inną niż przewidywana drogę podania produktu, zatem nie zostały one włączone do oceny.

Miejsce wstrzyknięcia to tkanka, w której tempo zmniejszania poziomu pozostałości jest najwolniejsze, dlatego okres karencji ustala się na podstawie wyników z miejsca wstrzyknięcia.

W jednym z badań dotyczących poziomu pozostałości nie pobierano próbek z miejsca wstrzyknięcia, toteż nie zostało one uwzględnione podczas ustalania okresu karencji.

Cztery pozostałe badania podsumowano poniżej.

Badanie zgodne z zasadami GLP dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości w tkankach, z 1989 r., zostało przeprowadzone u bydła (3 grupy po 4 zwierzęta) po jednorazowym podaniu podskórnym doramektyny w zalecanej dawce 200 µg/kg mc.

Pozostałości doramektyny w miejscu wstrzyknięcia osiągnęły wartość poniżej MRL dla mięśni po 35 dniach po podaniu leku.

Badanie to jest niezgodne z wytycznymi CVMP dotyczącymi podejścia do harmonizacji okresów karencji (EMEA/CVMP/036/95/wersja ostateczna) i wytycznymi dotyczącymi pozostałości w miejscu wstrzyknięcia (EMEA/CVMP/542/03-wersja ostateczna), ponieważ próbki z miejsca wstrzyknięcia nie były pobierane zgodnie z obecnie obowiązującymi zaleceniami (tzn. oddzielny rdzeń z otaczającą tkanką).

Badanie zgodne z zasadami GLP dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości w tkankach, z 1991 r., zostało przeprowadzone u bydła (18 zwierząt) po jednorazowym podaniu podskórnym doramektyny w zalecanej dawce 200 µg/kg mc.

Badanie jest niezgodne z wytycznymi dotyczącymi pozostałości w miejscu wstrzyknięcia (EMEA/CVMP/542/03-wersja ostateczna), ponieważ próbki z miejsca wstrzyknięcia nie były pobierane zgodnie z obecnie obowiązującymi zaleceniami (tzn. oddzielny rdzeń z otaczającą tkanką) i masa próbek była niska (tylko 201-359 g).

Poziomy pozostałości u poszczególnych zwierząt znacznie się różniły. Poziom pozostałości doramektyny był powyżej wartości MRL dla mięśni w miejscu wstrzyknięcia w 35 dni po podaniu leku, czyli w ostatnim punkcie czasowym, dla którego dane są dostępne.

Badanie niezgodne z zasadami GLP dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości z 2003 r. zostało przeprowadzone u bydła (24 zwierzęta) po jednorazowym podaniu podskórnym doramektyny w zalecanej dawce 200 µg/kg mc. Przedstawiony raport z badania jest bardzo pobieżny i nie podano w nim masy ciała zwierząt. Nie podano wielkości próbek pobranych w miejscu wstrzyknięcia i nie pobrano próbek z otaczających okolic. Nie zbadano miejsc wstrzyknięcia w 35. i 56. dniu.

Pozostałości w miejscu wstrzyknięcia u poszczególnych zwierząt znacznie się różniły. W pojedynczych przypadkach pozostałości doramektyny były nadal powyżej wartości MRL w miejscu wstrzyknięcia w 49. dniu po podaniu leku, który był ostatnim punktem czasowym, dla którego dane są dostępne.

Badanie zgodne z zasadami GLP dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości w tkankach, z 2002 r., przeprowadzone u bydła (34 zwierzęta) po dwukrotnym podaniu podskórnym doramektyny w zalecanej dawce 200 µg/kg mc w odstępie 7 dni.

Wykonano dwa podania podskórne zamiast jednego, co dało więcej miejsc wstrzyknięć. Grupy zawierały więcej zwierząt niż minimalna ich liczba zalecana w wytycznych dotyczących ustalania okresu karencji (EMA/CVMP/036/95/wersja ostateczna): 6 zwierząt zamiast 4 w grupie. Masa ciała zwierząt wynosiła poniżej 250 kg. Próbkę pobierano jedynie z miejsc wstrzyknięcia (500-600 g).

Badanie zostało dobrze przeprowadzone, jednakże nie do końca zgodnie z wytycznymi dotyczącymi pozostałości w miejscu wstrzyknięcia (EMA/CVMP/542/03-wersja ostateczna), ponieważ nie pobrano próbek z okolicy otaczającej miejsce wstrzyknięcia. Jednakże badanie to wykonano wcześniej (2002 r.) niż ustalono wytyczne (2005 r.). Nie można wykluczyć, że podczas pobierania próbek nie utracono w rzeczywiste miejsca wstrzyknięcia.

Indywidualne poziomy pozostałości doramektyny w miejscach wstrzyknięć były poniżej wartości MRL w 35 dni po leczeniu.

Uznano, że jest to najbardziej odpowiednie badanie do ustalenia okresu karencji dla mięsa i podrobów u bydła, jednakże w ocenie należy wziąć pod uwagę wszystkie istotne dane. Chociaż badanie to było dobrze przeprowadzone, nie można bez rozsądnego powodu (np. dowodów wskazujących na błędy) pominąć innych badań. W szczególności Komitet uznał, że nie można zlekceważyć wyników innych badań wskazujących na poziom pozostałości powyżej wartości MRL dla mięśni w ostatnich punktach czasowych pomiarów wynoszących 35 i 49 dni.

Ponadto w badaniach wykazano wysoką zmienność poziomów pozostałości w próbkach z miejsca wstrzyknięcia i żadne z nich nie spełniało w pełni obecnie obowiązujących wytycznych.

Pomiędzy badaniami odnotowano istotne różnice (zakres od 5 do 68 razy), których nie można tłumaczyć różnymi masami próbek pobranych z miejsc wstrzyknięć.

Na podstawie danych z ostatniego badania można ustalić okres karencji równy 54 dni. Jednakże z uwagi na zmienność obserwowaną w badaniach, fakt, że żadne z badań nie było w pełni zgodne z obecnie obowiązującymi wytycznymi, i fakt, że w wielu badaniach poziomy pozostałości utrzymywały się powyżej wartości MRL w ostatnim punkcie czasowym pobierania próbek, uznano, że aby skompensować niejasności dotyczące całego zestawu danych właściwe będzie dodanie 30-procentowego marginesu bezpieczeństwa. To daje okres karencji wynoszący 70 dni.

Komitet zwrócił uwagę, że końcowa wersja informacji o produkcie ustalona w 210. dniu procedury przez grupę koordynacyjną zawiera specjalne ostrzeżenia dotyczące warunków stosowania u krów mlecznych. Nie było to częścią tej procedury arbitrażowej i zatem nie zostało rozpatrzone przez CVMP.

Ocena profilu korzyści do ryzyka

Produkt leczniczy Prontax 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, owiec i świń zawiera doramektynę jako substancję czynną. Wniosek został przedstawiony zgodnie z art. 13 ust 1 dyrektywy 2001/82/WE ze zmianami tzn. jest to wniosek dotyczący produktu odtwórczego.

Ocena korzyści

Korzyści nie są tematem tej procedury arbitrażowej. Zostały rozpatrzone we wcześniejszej procedurze zdecentralizowanej.

Korzyści bezpośrednie

Produkt ma takie same wskazania do stosowania jak produkt referencyjny. U bydła produkt jest przeznaczony do zwalczania inwazji i zapobiegania inwazjom glist żołądkowo-jelitowych, nicieni płucnych, nicieni pasożytniczych w oku, gzów, wszy i świerzbowców. U świń produkt jest przeznaczony do zwalczania inwazji świerzbowców, glist żołądkowo-jelitowych, nicieni płucnych, nicieni pasożytniczych w oku, nicieni pasożytniczych w nerkach, wszy ssących. Lek chroni świnię przed zakażeniem lub ponownym zakażeniem wywołanym przez *Sarcoptes scabiei* przez 18 dni.

U owiec produkt jest przeznaczony do zwalczania inwazji i zapobiegania inwazjom *Psoroptes ovis* (świerzbowiec owczy) oraz glist żołądkowo-jelitowych i gzów.

Uważa się, że pasożyty wewnętrzne i zewnętrzne, w leczeniu których produkt jest wskazany, wywołują znaczne straty w produkcji i niekorzystnie wpływają na dobrostan zwierząt.

Produkt podaje się w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub domięśniowym.

Korzyści pośrednie

Dodatkowe korzyści produktu są takie same jak w przypadku produktu referencyjnego.

Zakłada się, że skuteczność produktu utrzyma się przez okres od 18 do 42 dni. Potrzeba powtórnego leczenia jest mniejsza w porównaniu z innymi produktami przeciworobaczymi.

Produkt ma podwójne działanie przeciwko pasożytom wewnętrznym i zewnętrznym i może zmniejszyć liczbę terapii za pomocą różnych produktów farmaceutycznych.

Ocena ryzyka

Tak jak w przypadku korzyści, jakość produktu nie była omawiana przez CVMP w ramach tej procedury arbitrażowej.

Ogólnie rzecz biorąc, podobnie jak w przypadku korzyści, z wyjątkiem zagrożeń będących tematem tej procedury arbitrażowej (ocena ryzyka środowiskowego i okres karencji u bydła), przewiduje się, że wszystkie inne zagrożenia są takie same jak w przypadku produktu referencyjnego; zagrożenia te nie były szczegółowo omawiane przez CVMP.

W odniesieniu do bezpieczeństwa dla środowiska poza faktem, że obecny zestaw danych nie umożliwia wykluczenia bioakumulacji doramektyny, wykryto ryzyko dla przedziału wodnego na podstawie dostępnych danych dotyczących toksyczności (ostra toksyczność dla gatunku *Daphnia magna*) oraz zagrożenie dla fauny żyjącej w odchodach eksponowanej na odchody zawierające pozostałości przy stosowaniu produktu zgodnie z zalecanym dawkowaniem. Zatem uznano, że konieczne są odpowiednie środki ograniczające ryzyko, co wyszczególniono w informacji o produkcie.

Ze względu na bezpieczeństwo konsumentów zaleca się okres karencji dla mięsa i podrobów u bydła wynoszący 70 dni.

Wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Stosunek korzyści do ryzyka uznano za pozytywny, pod warunkiem że (1) do informacji o produkcie zostaną dodane zalecane środki ograniczające ryzyko w odniesieniu do ryzyka dla organizmów wodnych i fauny żyjącej w odchodach oraz że (2) okres karencji dla mięsa i podrobów u bydła będzie wynosił 70 dni.

Podstawy do zmiany informacji o produkcie

Zważywszy, że

- na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę wyników oceny ryzyka dla środowiska uznano, że w celu odniesienia się do rozpoznanego ryzyka dla organizmów wodnych i fauny żyjącej w odchodach oraz jakichkolwiek pozostałych niejasności dotyczących bioakumulacji należy zastosować środki ograniczające ryzyko;
- na podstawie danych dotyczących zmniejszenia poziomu pozostałości u bydła przedstawionych przez wnioskodawcę uznano, że należy ustalić 70-dniowy okres karencji u bydła w przypadku mięsa i podrobów.

CVMP uznał, że zastrzeżenia wniesione przez Holandię i Francję nie powinny uniemożliwić przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Prontax 10 mg roztwór do wstrzykiwań dla bydła, owiec i świń i produktów powiązanych pod różnymi nazwami (patrz aneks I), ponieważ ogólny stosunek korzyści do ryzyka produktu jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia zaleconych zmian do informacji o produkcie, które przedstawiono w aneksie III.

Załącznik III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotce informacyjnej

Obowiązująca Charakterystyka Produktu Leczniczego, Oznakowania Opakowań i Ulotka informacyjna stanowią ostateczną wersję opracowaną w trakcie procedury Grupy Koordynacyjnej zawierającą następujące zmiany:

Należy dodać następującą treść do odpowiednich punktów informacji o produkcie:

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

.....

Inne ostrzeżenia

Doramektyna jest bardzo toksyczna dla organizmów bytujących w odchodach oraz organizmów wodnych i może kumulować się w osadach.

Można obniżyć ryzyko dla ekosystemów wodnych i dla organizmów bytujących w odchodach unikając zbyt częstego i wielokrotnego stosowania doramektyny (lub produktów należących do tej samej klasy przeciwpasożytniczej) u bydła i owiec.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych może być ponad to przez utrzymywanie leczonych zwierząt z dala od zbiorników wodnych przez dwa do pięciu tygodni po podaniu produktu.

4.11 Okres (-y) karencji

Bydło:

Tkanki jadalne: 70 dni

.....

5.3 Wpływ na środowisko

Podobnie jak inne makrocykliczne laktony, doramektyna ma potencjalnie negatywny wpływ na organizmy nie będące gatunkami docelowymi. Po podaniu produktu, doramektyna przez kilka tygodni wydalana jest w ilościach potencjalnie toksycznych. Kał zawierające doramektynę pochodzący od zwierząt przebywających na pastwiskach może powodować zmniejszenie się liczby organizmów bytujących w odchodach, przez co może mieć wpływ na degradację odchodów.

Doramektyna jest bardzo toksyczna dla organizmów wodnych i może kumulować się w osadach.

.....

Oznakowanie opakowań:

8. Okres (-y) karencji

Bydło:

Tkanki jadalne: 70 dni

.....

9. Specjalne ostrzeżenia, jeżeli konieczne

Doramektyna jest bardzo toksyczna dla organizmów bytujących w odchodach oraz dla organizmów wodnych i może kumulować się w osadach.

Podobnie jak inne makrocykliczne laktony, doramektyna ma potencjalnie negatywny wpływ na organizmy nie będące gatunkami docelowymi. Po podaniu produktu, doramektyna przez kilka tygodni wydalana jest w ilościach potencjalnie toksycznych. Kał zawierające doramektynę pochodzący od zwierząt przebywających na pastwiskach może powodować zmniejszenie się liczby organizmów bytujących w odchodach, przez co może mieć wpływ na degradację odchodów.

Można obniżyć ryzyko dla ekosystemów wodnych i dla organizmów bytujących w odchodach unikając zbyt częstego i wielokrotnego stosowania doramektyny (lub produktów należących do tej samej klasy przeciwpasożytniczej) u bydła i owiec.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych może być ponad to przez utrzymywanie leczonych zwierząt z dala od zbiorników wodnych przez dwa do pięciu tygodni po podaniu produktu.

.....

Ulotka informacyjna:

10. Okres karencji

Bydło:

Tkanki jadalne: 70 dni

.....

12. Specjalne ostrzeżenia

Doramektyna jest bardzo toksyczna dla organizmów bytujących w odchodach oraz dla organizmów wodnych i może kumulować się w osadach.

Podobnie jak inne makrocykliczne laktony, doramektyna ma potencjalnie negatywny wpływ na organizmy nie będące gatunkami docelowymi. Po podaniu produktu, doramektyna przez kilka tygodni wydalana jest w ilościach potencjalnie toksycznych. Kał zawierające doramektynę pochodzący od zwierząt przebywających na pastwiskach może powodować zmniejszenie się liczby organizmów bytujących w odchodach, przez co może mieć wpływ na degradację odchodów.

Można obniżyć ryzyko dla ekosystemów wodnych i dla organizmów bytujących w odchodach unikając zbyt częstego i wielokrotnego stosowania doramektyny (lub produktów należących do tej samej klasy przeciwpasożytniczej) u bydła i owiec.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych może być ponad to przez utrzymywanie leczonych zwierząt z dala od zbiorników wodnych przez dwa do pięciu tygodni po podaniu produktu.

.....