

Aneks I

Wykaz nazw, postać farmaceutyczna, moc weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunki zwierząt, drogi podania, wnioskodawcy/podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Austria	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ WIELKA BRYTANIA	Tribex 10% - orale Suspension für Rinder	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Austria	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BELGIA	Flukiver 50mg/ml Injektionslösung für Rinder	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Austria	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BELGIA	Flukiver Combi 50 und 75 mg/ml Suspension zum Eingeben für Schafe und Lämmer	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce, jagnięta
Austria	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin Injektionslösung für Schafe	Klozantel Ivermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Owce
Austria	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin Pour on solution for cattle	Klozantel Ivermektyna	<i>Information not available</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Austria	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin Injektionslösung für Rinder	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Austria	Novartis Animal Health GmbH Biochemiestr. 10 A-6250 Kundl AUSTRIA	Endex 19,5% - wässrige Suspension für Rinder	Triklabendazol Lewamizol	120 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Austria	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 A-1210 Wien AUSTRIA	Cydectin TriclaMox	Triklabendazol Moksydektyna	50mg/ml 1mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce
Belgia	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ WIELKA BRYTANIA	Animec Super Solution for Injection for Cattle	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Belgia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. IDA Business & Technology Park Loughrea, Co. Galway IRLANDIA	Triclaben 10%	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Belgia	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDIA	Bimectin Plus 10/100 mg/ml	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Belgia	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BELGIA	Flukiver 5%	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Belgia	Merial Belgium S.A. Boulevard Sylvain Dupuis 243 B-1070 Bruxelles BELGIA	Dovenix	Nitroksynil	250 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce
Belgia	Merial Belgium S.A. Boulevard Sylvain Dupuis 243 B-1070 Bruxelles BELGIA	Ivomec F	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Belgia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin Solution for Injection for Cattle	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Belgia	Novartis Consumer Health B.V. Claudius Prinsenlaan 142 4818 CP Breda HOLANDIA	Endex 19,5	Triklabendazol Lewamizol	12 g/100ml 7,5 g/100 ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Belgia	Virbac de Portugal Laboratórios LDA Rua Dionísio Saraiva, Lote 1, 1° Andar, Sala 2 2080-104 Almeirim PORTUGALIA	Virbamec F	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Cypr	Vetagric Ltd 3 Othelou str. 2540 Dali Industrial Estate P.O.Box 17020 Nicosia CYPR	Ivomec Super injectable solution	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Republika Czeska	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. IDA Business & Technology Park Loughrea, Co. Galway IRLANDIA	Triclaben 100 mg/ml perorální suspenze pro skot	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Republika Czeska	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANCJA	Ivomec Super solution for injection	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Republika Czeska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin solution for injection for cattle	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Republika Czeska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin injekční roztok pro ovce	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Owce
Republika Czeska	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin 5mg/ml+200 mg/ml Pour on solution for cattle	Klozantel Iwermektyna	200 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do polewania	Do polewania	Bydło
Dania	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDIA	Bimectin Plus	Klorsulon Iwermektyna	10 mg/ml 1 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Dania	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki FINLANDIA	Cydectin TriclaMox	Triklabendazol Moksydektyna	50 mg/ml 1 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce
Dania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin Pour-On	Klozantel Iwermektyna	20 mg/ml 0.5 mg/ml	Roztwór do polewania	<i>Brak danych</i>	Bydło
Dania	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki FINLANDIA	Cydectin TriclaMox	Triklabendazol Moksydektyna	200 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór doustny	<i>Brak danych</i>	Bydło
Finlandia	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki FINLANDIA	Cydectin Triclamox	Triklabendazol Moksydektyna	5 mg/ml 200 mg/ml	Roztwór do polewania	Do polewania	Bydło
Francja	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDIA	Fascicur 5%	Triklabendazol	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Francja	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDIA	Fascicur 10%	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Francja	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDIA	Cevamec D	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Francja	Janssen-Cilag 1 Rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9 FRANCJA	Flukiver	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce
Francja	Janssen-Cilag 1 Rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9 FRANCJA	Seponver	Klozantel	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Francja	Janssen-Cilag 1 Rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9 FRANCJA	Supaverm	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Francja	Janssen-Cilag 1 Rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9 FRANCJA	Douvigard	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce
Francja	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANCJA	DOVENIX	Nitroksynil	250 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Francja	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANCJA	Ivomec D	Klorsulon Iwermektyna	<i>Information not available</i>	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	<i>Brak danych</i>
Francja	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Duotech	Klozantel Oksfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Francja	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectine Solution Injectable Pour Cattles	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Francja	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectine Solution Injectable Pour Ovines	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Owce
Francja	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Vermax D	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Francja	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Norofas Pour on	Klozantel Iwermektyna	200 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do polewania	Do polewania	Bydło
Francja	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANCJA	Fascinex 5%	Triklabendazol	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce, kozy
Francja	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANCJA	Fascinex 10%	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Francja	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANCJA	Fascinex Premelange	Triklabendazol	200 mg/ml	Premiks	Podanie doustne	Bydło
Francja	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANCJA	Parsifal Bovins	Triklabendazol Lewamizol	120 mg/ml 63,5 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Francja	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANCJA	Parsifal Ovins	Triklabendazol Lewamizol	50 mg/ml 32 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Francja	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANCJA	Triclanil 5%	Triklabendazol	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Francja	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANCJA	Triclanil 10%	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Francja	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANCJA	Fascinex 100	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Francja	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANCJA	Fascinex 240	Triklabendazol	240 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Francja	Pfizer Holding France 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCJA	Cydectine Triclamox 1 mg/ml + 50 mg/ml Solution Buvable Pour Ovins	Triklabendazol Moksydektyna	50 mg/ml 1 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce
Francja	Pfizer Holding France 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCJA	Cydectine Triclamox 5 mg/ml + 200 mg/ml Solution pour Pour-on pour Bovins	Triklabendazol Moksydektyna	200 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do polewania	Do polewania	Bydło
Francja	Virbac de Portugal Laboratorios LDA Rua do Centro Empresarial Ed. 13, Quinta da Beloura 2710-693 Sintra PORTUGALIA	Virbamec D Solution Injectable	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Niemcy	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell NIEMCY	Endofluke 100 mg/ml orale Suspension	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Niemcy	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell NIEMCY	Endofluke	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Niemcy	Bimeda Chemicals Export a Division of Cross Vetpharm Group, Ltd. Broomhill Road TALLAGHT DUBLIN 24 IRLANDIA	Bimectin Fluke	Klorsulon Iwermektyna	10 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Niemcy	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. IDA Business & Technology Park Loughrea, Co. Galway IRLANDIA	Triclaben 10%	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Niemcy	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 D-41470 Neuss NIEMCY	Flukiver	Klozantel	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Niemcy	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 D-41470 Neuss NIEMCY	Flukiver Combi	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce, jagnięta
Niemcy	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin Pour-On	Klozantel Iwermektyna	200. mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do polewania	Do polewania	Bydło
Niemcy	Novartis Tiergesundheit GmbH Zielstattstr. 40 D-81379 München NIEMCY	Fasinex 10%	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Niemcy	Pfizer GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin NIEMCY	Cydectin Triclamox 5 mg/ml	Triklabendazol Moksydektyna	200 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do polewania	Do polewania	Bydło
Niemcy	Pfizer GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin NIEMCY	Cydectin TriclaMox 1 mg/ml + 50 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schafe	Triklabendazol Moksydektyna	50 mg/ml 1 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce
Grecja	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BELGIA	Flukiver Combi	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce, jagnięta
Grecja	New Vet 15 Fleming Street Maroussi 15123 GRECJA	Zivet	Klozantel Oksfendazol	5 mg/ml 2,5 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Grecja	Pfizer Hellas AE Mesogeion 243 N.Psichiko 15451 GRECJA	Cydectin Triclamox	Triklabendazol Moksydektyna	50 mg/ml 1 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce
Grecja	Provet Aspropyrgos 19300, Attik GRECJA	Rafoxanide/Prov et	Rafoksanid	300 mg/tab	Tabletki	Podanie doustne	Owce
Węgry	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BELGIA	Flukiver 5 % injekció A.U.V.	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce
Węgry	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BELGIA	Flukiver Combi belsőleges szuszpenzió A.U.V.	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Węgry	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANCJA	Ivomec Super injekció A.U.V.	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Islandia	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BELGIA	Flukiver Combi vet	Klozantel	50/75 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce, jagnięta
Irlandia	Biochem Ltd Pulleen Kanturk Co. Cork IRLANDIA	Levafluke	Rafoksanid Lewamizol	22.5 mg/ml 15 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Irlandia	C & H Generics Ltd c/o Michael McEvoy Seville House New Dock Street Galway IRLANDIA	Chanectin Super	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Irlandia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDIA	Chan Broad Spec	Rafoksanid Lewamizol	22.5mg/ml 15 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Irlandia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDIA	Rafazole Oral Suspension	Rafoksanid Lewamizol	30 mg/ml 30 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Irlandia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDIA	Ridafluke 3%	Rafoksanid	30 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło Owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Irlandia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRELANDIA	Animec Super	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Irlandia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRELANDIA	Levatum Super	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Irlandia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRELANDIA	Tribex 10% for cattle	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Irlandia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRELANDIA	Tribex 5% for Sheep	Triklabendazol	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Irlandia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRELANDIA	Triclaben 5% for Sheep	Triklabendazol	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Irlandia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRELANDIA	Triclaben 10% for cattle	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Irlandia	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDIA	Endofluke 10	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Irlandia	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDIA	Fasifree 10%	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Irlandia	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDIA	Bimectin Plus	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Irlandia	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDIA	Mectaject Plus	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Irlandia	Interchem Ireland Ltd Road M Unit 12 Tougher Business Park Newhall Naas Co. Kildare IRLANDIA	Orafluke 10%	Rafoksanid Fenbendazol	100 mg/ml 100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Irlandia	Interchem Ireland Ltd Road M Unit 12 Tougher Business Park Newhall Naas Co. Kildare IRLANDIA	Orafluke 5%	Rafoksanid Fenbendazol	50 mg/ml 50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Irlandia	Intervet Ireland Ltd Magna Drive Magne Business Park Citywest Road Dublin 24 Irlandia	Panafluke Oral Suspension	Rafoksanid Fenbendazol	45 mg/ml 30 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Irlandia	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG WIELKA BRYTANIA	Flukiver 5 Injection	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce
Irlandia	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG WIELKA BRYTANIA	Flukiver Combi Oral Suspension	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Irlandia	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG WIELKA BRYTANIA	Supaverm Oral Suspension	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Irlandia	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG WIELKA BRYTANIA	Flukiver Bovis	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Irlandia	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG WIELKA BRYTANIA	Flukiver 5% w/v Oral Suspension	Klozantel	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Irlandia	Merial Animal Health Limited Sandringham House Sandringham Avenue, Harlow Business Park, Harlow CM19 5TG Essex WIELKA BRYTANIA	Ivomec super	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Irlandia	Merial Animal Health Limited Sandringham House Sandringham Avenue, Harlow Business Park, Harlow CM19 5TG Essex WIELKA BRYTANIA	Trodax 34%	Nitroksynil	340 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce
Irlandia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin Pour on	Klozantel Iwermektyna	200 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do polewania	Do polewania	Bydło
Irlandia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Irlandia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closiver for cattle	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Irlandia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin for sheep	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Owce
Irlandia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closiver for sheep	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Owce
Irlandia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Combifluke Oral Suspension for Sheep	Klozantel Oksfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Irlandia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Parafend Plus Oral Suspension for Sheep	Klozantel Oksfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Irlandia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Duotech Oral Suspension for Sheep	Klozantel Oksfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Irlandia	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Endex 19.5%	Triklabendazol Lewamizol	120 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Irlandia	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Endex 8.75%	Triklabendazol Lewamizol	50 mg/ml 35 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Irlandia	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Fasinex 10%	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Irlandia	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Fasinex 10% for Sheep	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Irlandia	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Fasinex 5%	Triklabendazol	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Irlandia	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Fasinex 24%	Triklabendazol	240 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Irlandia	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Fasinex Super 19.5%	Triklabendazol Lewamizol	120 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Irlandia	Pfizer Healthcare Ireland 9 Riverwalk National Digit Park Citywest Business Campus Dublin 24 IRLANDIA	Cydectin Triclamox	Triklabendazol Moksydektyna	50 mg/ml 1 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce
Irlandia	PharVet Ltd Station Road Bagenalstown Co. Carlow IRLANDIA	Fenafluke 5%	Rafoksanid Fenbendazol	50 mg/ml 50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezarejestrowana nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Irlandia	PharVet Ltd Station Road Bagenalstown Co. Carlow IRLANDIA	Triazole	Rafoksamid Lewamizol	22.5 mg/ml 15 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Irlandia	Quinn's Chemist Bridge Street Crossmolina Co. Mayo IRLANDIA	Fluken worm	Rafoksamid Lewamizol	22.5 mg/ml 15 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Irlandia	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan IRLANDIA	Curafluke 10%	Rafoksamid Fenbendazol	100 mg/ml 100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Irlandia	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan IRLANDIA	Curafluke 5%	Rafoksamid Fenbendazol	50 mg/ml 50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Irlandia	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan IRLANDIA	Flukex 9%	Rafoksamid	90 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Irlandia	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan IRLANDIA	Univet Multidose Fluke and Worm	Rafoksamid Lewamizol	22.5 mg/ml 15 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Irlandia	Virbac S.A. Virbac 1, 1ère Avenue 2065 M - L.I.D., BP 27, 06516 Carros, Cedex FRANCJA	Virbamec super	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Włochy	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDIA	Maximec Plus	Klorsulon Iwermektyna	<i>Information not available</i>	Roztwór do wstrzykiwań	<i>Brak danych</i>	Bydło
Włochy	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) WŁOCHY	Tolomec Plus	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Włochy	Pfizer Italia s.r.l. Via Isonzo 71 LATINA WŁOCHY	Cydectin Triclamox	Triklabendazol Moksydektyna	50 mg/ml 1 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce
Włochy	Intervet Production s.r.l. via Nettunense km 20,300 Aprilia (LT) WŁOCHY	Ranigel	Rafoksamid	75 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Włochy	Intervet Production s.r.l. via Nettunense km 20300 Aprilia (LT) WŁOCHY	Ranigel	Rafoksamid	30 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Włochy	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BELGIA	Flukiver	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe	Bydło
Włochy	Janssen-Cilag S.p.A. Via M. Buonarroti 23 20093 Cologno Monzese (MI) WŁOCHY	Seponver	Klozantel	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Włochy	Janssen-Cilag S.p.A. Via M. Buonarroti 23 20093 Cologno Monzese (MI) WŁOCHY	Seponver Plus	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Włochy	Merial Italia S.p.A. via Vittorio Pisani, 16 20100 Milano WŁOCHY	Ivomec Plus	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 1 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Włochy	Norbrook Laboratories Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Duotech	Klozantel Oksfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Włochy	Norbrook Laboratories Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Owce
Włochy	Norbrook Laboratories Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin Pour on	Klozantel Iwermektyna	<i>Information not available</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>
Włochy	Pfizer Italia s.r.l. Via Isonzo 71 LATINA WŁOCHY	Cydectin Triclamox Pour on	Triklabendazol Moksydektyna	<i>Information not available</i>	Roztwór do polewania	Do polewania	Bydło
Włochy	Virbac de Portugal Laboratorios LDA Rua do Centro Empresarial Ed. 13, Quinta da Beloura 2710-693 Sintra PORTUGALIA	Virbamec F	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Łotwa	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANCJA	Ivomec Super solution for injection	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Litwa	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANCJA	Ivomec Super solution for injection	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Luksemburg	Merial Belgium S.A. Boulevard Sylvain Dupuis 243 B-1070 Bruxelles BELGIA	Ivomec F	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Luksemburg	Pfizer Animal Health S.A. rue Laid Burniat 1 1348 Luvain-la-Neuve BELGIA	Cylectin Triclamox	Triklabendazol Moksydektyna	50 mg/ml 1 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce
Norwegia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Duotech vet	Klozantel Oksfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Portugalia	Esteve Farma LDA Av. Do Forte, 3 Edifício Suécia III, Piso 1 2794-044 Carnaxide PORTUGALIA	Flukiver 50 mg/ml solução injectável para bovinos e ovinos	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce
Portugalia	Esteve Farma LDA Av. Do Forte, 3 Edifício Suécia III, Piso 1 2794-044 Carnaxide PORTUGALIA	SEPONVER PLUS (75 mg + 50 mg) suspensão oral para ovinos	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Portugalia	Esteve Farma LDA Av. Do Forte, 3 Edifício Suécia III, Piso 1 2794-044 Carnaxide PORTUGALIA	Flukiver 5% suspensão oral	Klozantel	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Portugalia	Merial Portuguesa Saúde Animal, Lda Av. Maria Lamas, Lt.19 - BL A - Piso 2 - Serra das Minas 2635-432 Rio de Mouro PORTUGALIA	DOVENIX	Nitroksynil	250 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce
Portugalia	Merial Portuguesa Saúde Animal, Lda Av. Maria Lamas, Lt.19 - BL A - Piso 2 - Serra das Minas 2635-432 Rio de Mouro PORTUGALIA	IVOMEK F	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Portugalia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Duotech Suspensão	Klozantel Oksfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Portugalia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin FF, solução injectável para bovinos	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Portugalia	Virbac de Portugal Laboratórios LDA Rua Dionísio Saraiva, Lote 1, 1º Andar, Sala 2 2080-104 Almeirim PORTUGALIA	Virbamec F	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Rumunia	Bomac Laboratories Limited Cnr Wiri Station Road & Hobill Ave P.O Box 76-369 Manukau City Auckland NOWA ZELANDIA	Clos-Atak	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe/podskórne	Bydło, owce
Rumunia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer HOLANDIA	Ranigel	Rafoksanid	30 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Rumunia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer HOLANDIA	Fluxacur	Triklabendazol Abamektyna	<i>Information not available</i>	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło Owce
Rumunia	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BELGIA	Flukiver 5%	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Rumunia	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BELGIA	Flukiver Combi	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Rumunia	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 38 7421 ZE Deventer HOLANDIA	Kepromec Super	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Rumunia	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANCJA	IVOMEC PLUS	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Rumunia	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANCJA	DOVENIX	Nitroksynil	25 g/100ml	Roztwór do wstrzykiwań	Do wstrzykiwań	Bydło, owce, kozy

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Rumunia	Pasteur - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova RUMUNIA	Evomec Plus	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Rumunia	Pasteur - Filiala Filipesti SRL Str. Principala nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova RUMUNIA	Helmizol Plus	Klorsulon	120 mg/bolus	Bolus	Podanie doustne	Bydło
Rumunia	S.C. Romvac Company s.a. Șos. Centurii, nr. 7 Voluntari RUMUNIA	Fasciocid	Triklabendazol	100 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Bydło, owce
Rumunia	S.C. Romvac Company s.a. Șos. Centurii, nr. 7 Voluntari RUMUNIA	Romavermectina B1 1% Plus	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Rumunia	Vanelli S.R.L. Iași-Tg. Frumos, km. 10 Iași RUMUNIA	Ascacid Forte	Rafoksanid Albendazol	25 mg/ml 28 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Rumunia	VIM Spectrum S.R.L. Sos. Sighisoarei nr.409 Tg. Mures RUMUNIA	Distol	Triklabendazol Iwermektyna	500 mg/tablet 10 mg/tablet	Tabletki	Podanie doustne	Owce, kozy
Republika Słowacka	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. IDA Business & Technology Park Loughrea, Co. Galway IRLANDIA	Triclaben 100 mg/ ml por.sus.ad us.vet.	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Republika Słowacka	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANCJA	Ivomec Super inj. ad us.vet.	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Republika Słowacka	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin inj. ad us.vet.	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Republika Słowacka	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin iniekcyjny roztok pre owce	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Owce
Republika Słowacka	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin 5mg/ml+200 mg/ml Pour on solution for Cattle	Klozantel Iwermektyna	200 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do polewania	Do polewania	Bydło
Słowenia	KRKA tovarna zdravil, d.d. Šmarješka cesta 6 8501 Novo Mesto SŁOWENIA	Fascoverm	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce
Słowenia	KRKA tovarna zdravil, d.d. Šmarješka cesta 6 8501 Novo Mesto SŁOWENIA	FASCOVERM PLUS	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Hiszpania	C & H Generics Limited c/o Michael McEvoy & Co Seville House New Dock Street Galway IRLANDIA	Chanectin	Iwermektyna Klorsulon	<i>Information not available</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Hiszpania	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ WIELKA BRYTANIA	Tribex 10% Suspension Oral Para Bovino	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Hiszpania	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ WIELKA BRYTANIA	Animec Plus Solución inyectable para bovino	Klorsulon Iwermektyna	<i>Information not available</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>
Hiszpania	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ WIELKA BRYTANIA	Tribex 5% Solución Oral Para Ovino	Triklabendazol	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Hiszpania	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. IDA Business & Technology Park Loughrea, Co. Galway IRLANDIA	Alverin Plus solution for injection for cattle	Klorsulon Iwermektyna	<i>Information not available</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>
Hiszpania	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDIA	Bimectin Plus	Klorsulon Iwermektyna	<i>Information not available</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>
Hiszpania	Diana S.A.E. Ctra Barcelona-Ripoll, PK 17 08150 Parets Del Valles, Barcelona HISZPANIA	Vermifor Ecto	Klozantel	5 g/100 ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe/podskórne	Bydło, owce
Hiszpania	FATRO Iberica, S.L. C/ Constitución 1, Planta Baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona HISZPANIA	Fugosantel	Klozantel	5 g/100 ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe/podskórne	Bydło, owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Hiszpania	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) HISZPANIA	Rolenol	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe/po skórne	Bydło, owce
Hiszpania	Laboratorios Cenavisa, s.a. Cami Pedro Estela, S/N 43205 Reus (Tarragona) HISZPANIA	Telcen	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe/po skórne	Bydło, owce
Hiszpania	Laboratorios Dr. Esteve S.A. Avda. Mare de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona HISZPANIA	Flukiver	Klozantel	5 g/100 ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce
Hiszpania	Laboratorios Dr. Esteve S.A. Avda. Mare de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona HISZPANIA	Seponver Plus	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Hiszpania	Laboratorios e Industrias IVEN S.A. C/ Luis I 56 Pol. Ind. De Vallecas Madrid HISZPANIA	Endoectiven	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe/po skórne	Bydło, owce
Hiszpania	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135 17170 Amer (Gerona) HISZPANIA	Leclosan	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe/po skórne	Bydło, owce
Hiszpania	Laboratorios Ovejero, S.A. Ctra León - Vilecha, 30 24192 León HISZPANIA	Distomicide	Nitroksynil	25 g/100ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezarejestrowana nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Hiszpania	Merial Laboratorios S.A. C/ Tarragona n.161 Locales D/E 08014 Barcelona HISZPANIA	Dovenix	Nitroksynil	25 g/100ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce
Hiszpania	Merial Laboratorios S.A. C/ Tarragona n.161 Locales D/E 08014 Barcelona HISZPANIA	Ivomec F	Klorsulon	100 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Hiszpania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin pour-on	Klozantel Iwermektyna	<i>Information not available</i>	<i>Brak danych</i>	Do polewania	Bydło
Hiszpania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Duotech suspensión oral	Klozantel Oksfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Hiszpania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin Solucion Inyectable para Bovino	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Hiszpania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin Solucion Inyectable para Ovino	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Owce
Hiszpania	Novartis Sanidad Animal S.L. C/ De La Marina 206 08013 Barcelona HISZPANIA	Endex 19,5%	Triklabendazol	12 g/100 ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Hiszpania	Novartis Sanidad Animal S.L. C/ De La Marina 206 08013 Barcelona HISZPANIA	Fasinex 10% Bovino	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Hiszpania	Novartis Sanidad Animal S.L. C/ De La Marina 206 08013 Barcelona HISZPANIA	Fasinex 5% Ovino	Triklabendazol	5 g/100 ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Hiszpania	Novartis Sanidad Animal S.L. C/ De La Marina 206 08013 Barcelona HISZPANIA	Endex 8,57%	Triklabendazol Lewamizol	5 g/100 ml 3,75 g/100 ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Hiszpania	Novartis Sanidad Animal S.L. C/ De La Marina 206 08013 Barcelona HISZPANIA	Fasinex 10% Ovino	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Hiszpania	Pfizer S.L. Avenida de Europa 20 B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas Madrid HISZPANIA	Cydectin Triclamox 5 Mg/MI + 200 Mg/MI Pour On Solution For Cattle	Triklabendazol Moksydektyna	<i>Information not available</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Hiszpania	Pfizer S.L. Avenida de Europa 20 B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas Madrid HISZPANIA	Cydectin Triclamox 1 mg/ml + 50 mg/ml Solución Oral Para Ovino	Triklabendazol Moksydektyna	50 mg/ml 1 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce
Hiszpania	S.P. Veterinaria S.A. Ctra Reus a Vinyols Km.4,1 43330 Riudoms (Tarragona) HISZPANIA	Endoex Inyectable	Klozantel	5 g/100ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe/podskórne	Bydło, owce
Hiszpania	S.P. Veterinaria S.A. Ctra Reus a Vinyols Km.4,1 43330 Riudoms (Tarragona) HISZPANIA	Endoex Oral	Klozantel	5 g/100 ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Bydło, owce
Hiszpania	Virbac de Portugal Laboratórios LDA Rua Dionísio Saraiva, Lote 1, 1º Andar, Sala 2 2080-104 Almeirim PORTUGALIA	Virbamec F	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Szwecja	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki FINLANDIA	Moxidectin/ Triklabendazol Fort Dodge	Triklabendazol Moksydektyna	50 mg/ml 1 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce
Holandia	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ WIELKA BRYTANIA	Tribex 5% orale suspensie voor schapen	Triklabendazol	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Holandia	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ WIELKA BRYTANIA	Tribex 10% orale suspensie voor rundvee	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Holandia	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BELGIA	Flukiver 50 mg/ml, oplossing voor injectie	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Holandia	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BELGIA	Flukiver combi orale suspensie voor schapen en lammeren	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce, jagnięta
Holandia	Merial B.V. Kleermakersstraat 10 1191 JL Velsbroek HOLANDIA	Ivomec Plus	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie doustne	Bydło
Holandia	Novartis Consumer Health B.V. Claudius Prinsenlaan 142 4818 CP Breda HOLANDIA	Endex 19.5 %	Triklabendazol Lewamizol	120 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Holandia	Novartis Consumer Health B.V. Claudius Prinsenlaan 142 4818 CP Breda HOLANDIA	Endex 8.75%	Triklabendazol Lewamizol	50 mg/ml 37,5 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Holandia	Novartis Consumer Health B.V. Claudius Prinsenlaan 142 4818 CP Breda HOLANDIA	Fasinex 10%	Triklabendazol	10 g/100ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Holandia	Novartis Consumer Health B.V. Claudius Prinsenlaan 142 4818 CP Breda HOLANDIA	Fasinex 5%	Triklabendazol	5 g/100ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Holandia	Pfizer Animal Health B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel HOLANDIA	Cydectin Triclamox 1 mg/ml + 50 mg/ml orale oplossing voor schapen	Triklabendazol Moksydektyna	50 mg/ml 1 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce
Holandia	Schippers Europe B.V. Rond Deel 12 5531 AH Bladel HOLANDIA	Endex	Triklabendazol Lewamizol	50 mg/ml 37,5 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Holandia	Virbac de Portugal Laboratorios LDA Rua do Centro Empresarial Ed. 13, Quinta da Beloura 2710-693 Sintra PORTUGALIA	Virbamec F. oplossing voor injectie	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Holandia	Wirtz Farma B.V. Leijsendwarsstraat 26 4901 PG, Oosterhout HOLANDIA	Endex Suspensie	Triklabendazol Lewamizol	50 mg/ml 37,5 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Holandia	Wirtz Farma B.V. Leijsendwarsstraat 26 4901 PG, Oosterhout HOLANDIA	Fasinex 5%	Triklabendazol	5 g/100ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Holandia	Wirtz Farma B.V. Leijsendwarsstraat 26 4901 PG, Oosterhout HOLANDIA	Fasinex 10%	Triklabendazol	10 g/100ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Wielka Brytania	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ WIELKA BRYTANIA	Alverin Plus Solution for Injection for Cattle	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Wielka Brytania	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ WIELKA BRYTANIA	Animec Super Solution for Injection for Cattle	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Wielka Brytania	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ WIELKA BRYTANIA	Tribex 5% Oral Suspension for Sheep	Triklabendazol	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Wielka Brytania	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ WIELKA BRYTANIA	Tribex 10% Oral Suspension for Cattle	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Wielka Brytania	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ WIELKA BRYTANIA	Triclacert 5% Oral Suspension for Sheep	Triklabendazol	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Wielka Brytania	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ WIELKA BRYTANIA	Triclacert 10% Oral Suspension for Cattle	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Wielka Brytania	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDIA	Bimectin Plus Solution for Injection for Cattle	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Wielka Brytania	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDIA	Endofluke 100 mg/ml Oral Suspension	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Wielka Brytania	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG WIELKA BRYTANIA	Flukiver 5% w/v Oral Suspension	Klozantel	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Wielka Brytania	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG WIELKA BRYTANIA	Flukiver Bovis 50 mg/ml Solution for Injection	Klozantel	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Wielka Brytania	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG WIELKA BRYTANIA	Mebadown Super Oral Suspension	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce, jagnięta
Wielka Brytania	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG WIELKA BRYTANIA	Supaverm Oral Suspension	Klozantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Wielka Brytania	Merial Animal Health Limited Sandringham House Sandringham Avenue, Harlow Business Park, Harlow CM19 5TG Essex WIELKA BRYTANIA	Ivomec Super Injection for Cattle	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Wielka Brytania	Merial Animal Health Limited Sandringham House Sandringham Avenue, Harlow Business Park, Harlow CM19 5TG Essex WIELKA BRYTANIA	Trodax 34% w/v Solution for Injection	Nitroksynil	340 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło, owce
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin Pour-on Solution for Cattle	Klozantel Iwermektyna	200 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do polewania	Do polewania	Bydło
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin Solution for Injection	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closamectin Solution for Injection for Sheep	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Owce
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closiver Pour-on Solution for Cattle	Klozantel Iwermektyna	200 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do polewania	Do polewania	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closiver Solution for Injection for Cattle	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closiver Solution for Injection for Sheep	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Owce
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Closivet Solution for Injection for Cattle	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Norofas Pour-On	Klozantel Iwermektyna	200 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do polewania	Do polewania	Bydło
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Norofas Solution for Injection	Klozantel Iwermektyna	125 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Wielka Brytania	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Irlandia Północna WIELKA BRYTANIA	Triclafas Drench 5% w/v Oral Suspension	Triklabendazol	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Wielka Brytania	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Combinex Cattle Oral Suspension	Triklabendazol Lewamizol	120 mg/ml 75 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Wielka Brytania	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Combinex Oral Suspension	Triklabendazol Lewamizol	50 mg/ml 37,5 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Wielka Brytania	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Fasimec Duo S 0.1%/5% Oral Suspension for Sheep	Triklabendazol Iwermektyna	50 mg/ml 1 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Wielka Brytania	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Fasinex 5% w/v Oral Suspension	Triklabendazol	50 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Owce
Wielka Brytania	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Fasinex 10% Oral Suspension for Cattle	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Wielka Brytania	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Fasinex 100 10%(w/v) Oral Suspension for Cattle and Sheep	Triklabendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło, owce
Wielka Brytania	Novartis Animal Health United Kingdom Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR WIELKA BRYTANIA	Fasinex 240, 24% w/v Oral Suspension for Cattle	Triklabendazol	240 mg/ml	Zawiesina doustna	Podanie doustne	Bydło
Wielka Brytania	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ WIELKA BRYTANIA	Cydectin TriclaMox 1 mg/ml + 50 mg/ml Oral Solution for Sheep	Triklabendazol Moksydektyna	50 mg/ml 1 mg/ml	Roztwór doustny	Podanie doustne	Owce

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/ podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Wielka Brytania	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ WIELKA BRYTANIA	Cydectin TriclaMox 5 mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Triklabendazol Moksydektyna	200 mg/ml 5 mg/ml	Roztwór do polewania	<i>Brak danych</i>	Bydło
Wielka Brytania	Virbac de Portugal Laboratórios LDA Rua Dionísio Saraiva, Lote 1, 1° Andar, Sala 2 2080-104 Almeirim PORTUGALIA	Supremadex Solution for Injection	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło
Wielka Brytania	Virbac Ltd Woolpit Business Park Windmill Avenue Woolpit Bury St Edmunds Suffolk IP30 9UP WIELKA BRYTANIA	Virbamec Super Solution for Injection	Klorsulon Iwermektyna	100 mg/ml 10 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Bydło

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania

Ogólne podsumowanie oceny naukowej weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancje czynne z grupy środków działających pasożytoobójczo na przywry, dla których nie określono maksymalnych limitów pozostałości w mleku, przeznaczonych do stosowania u przeżuwaczy wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi (patrz Aneks I)

1. Wstęp

Substancje działające pasożytoobójczo na przywry należą do leków przeciworobaczych stosowanych w zwalczaniu pasożytów z gromady przywr. *Fasciola hepatica* (nazwa pospolita: motyllica wątrobowa) jest przyczyną zachorowań na fascjiozę, tj. jedną z chorób pasożytniczych zwierząt hodowlanych, której wpływ ekonomiczny jest największy na świecie. Dla żywicieli szkodliwa jest zarówno niedojrzała, jak i dorosła postać pasożyta, przy czym każda substancja działająca pasożytoobójczo różni się skutecznością w zwalczaniu pasożyta w zależności od jego stadium rozwoju.

Kontrola zachorowań na fascjiozę odbywa się przede wszystkim poprzez podawanie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancje działające pasożytoobójczo na przywry i stosowanie odpowiednich środków zapobiegawczych w gospodarce rolnej (np. niekorzystanie z pastwisk na terenach nisko położonych lub podmokłych, w pobliżu stawów i strumieni).

W dniu 14 lutego 2011 r. Komisja Europejska rozpoczęła procedurę arbitrażową zgodnie z art. 35 dyrektywy 2001/82/WE, ze zmianami, dotyczącą wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancje czynne z grupy środków działających pasożytoobójczo na przywry, dla których nie określono maksymalnych limitów pozostałości w mleku, przeznaczonych do stosowania u przeżuwaczy wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi. Ze względu na brak określenia maksymalnych limitów pozostałości w mleku produkty te nie są dopuszczone do stosowania u zwierząt w okresie laktacji. Podawano je w okresie zasuszenia z zastosowaniem różnorodnych środków ostrożności, w tym z zachowaniem bezpiecznego odstępu czasowego przed cieleniem się krów czy koceniem owiec/kóz. W związku z powyższym CVMP został poproszony o wyrażenie opinii, czy konieczne jest podjęcie działań zapewniających, że stosowanie w okresie poza laktacją weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancje czynne z grupy środków działających pasożytoobójczo na przywry, dla których nie określono maksymalnych limitów pozostałości w mleku, nie spowoduje przekroczenia dopuszczalnej dawki dziennej, powstałej w wyniku połączenia zawartości tych substancji czynnych z mleka i innych produktów spożywczych. Komitet poproszono również o stwierdzenie, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane lub wycofane.

2. Dyskusja

Substancje działające pasożytoobójczo na przywry, dla których nie określono maksymalnych limitów pozostałości w mleku, lecz które zostały uwzględnione jako substancje czynne weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w państwach członkowskich (UE/EKG), to klorsulon, klozantel, nitroksynil, rafoksamid oraz triklabendazol. CVMP zebrał dane na temat weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających te substancje czynne od właściwych organów krajowych. Umożliwiło to wyszczególnienie 251 produktów. 96 z 251 weterynaryjnych produktów leczniczych zawiera jedną z wymienionych powyżej substancji jako jedyną substancję czynną, natomiast pozostałe 155 produktów posiada w składzie drugą substancję czynną, która nie działa pasożytoobójczo na

przywry. W celu ustalenia ogólnej poprawności informacji dotyczących produktu w odniesieniu do stosowania u zwierząt mlecznych wymagane byłoby przeanalizowanie wpływu drugiej substancji czynnej. Jednak z uwagi na fakt, iż procedura arbitrażowa dotyczyła wyłącznie substancji działających pasożytoobójczo na przywry, nie dokonano oceny drugiej substancji czynnej w preparacie złożonym.

Działania podjęte przez CVMP

W celu określenia, czy pozostałości substancji czynnych w mleku mogą spowodować przekroczenie całkowitej dopuszczalnej dawki dziennej, należało dowiedzieć się, jaką część dopuszczalnej dawki dziennej stanowią pozostałości w mleku (tzn. jakiej części tej dawki nie można przypisać pozostałościom substancji czynnych obecnych w innych produktach spożywczych), oraz poznać stężenie tychże pozostałości w mleku w określonych punktach czasowych.

W przypadkach gdy poprawne dane dotyczące pozostałości w mleku były dostępne, użyto ich do obliczenia czasu pomiędzy podaniem leku a cieleniem się krów czy koceniem owiec/kóz w celu upewnienia się, że całkowita dopuszczalna dawka dzienna po spożyciu mleka nie zostanie przekroczona.

Niemniej jednak zauważono, że w wielu przypadkach niedostępne były poprawne dane dotyczące eliminacji pozostałości w mleku u zwierząt leczonych poza okresem laktacji. Komitet zdecydował, że w takich przypadkach (jeśli jest to możliwe) wartości stężeń w mleku można uzyskać poprzez ich oszacowanie na podstawie wartości stężeń w osoczu krwi. Można to osiągnąć poprzez wykorzystanie uzyskanych doświadczalnie wartości stosunku stężenia w mleku do stężenia w osoczu lub zasadniczo z użyciem odpowiednich danych farmakokinetycznych (zgodnie z opisem autorstwa Rasmussen, 1966¹). Komitet podkreślił, że o ile takie działanie może zapewnić użyteczne narzędzie do oceny stężenia pozostałości w mleku w sytuacji braku danych dotyczących mleka, nie byłoby ono akceptowalne przy ustalaniu maksymalnego limitu pozostałości.

Dane dotyczące pozostałości w mleku i osoczu ocenia się za pomocą działań opisanych w wydanej przez CVMP nocie z wytycznymi w sprawie określania okresów karencji dla mleka (EMA/CVMP/473/98-FINAL), w miarę możliwości stosując metodę określającą czas potrzebny do osiągnięcia bezpiecznego stężenia (ang. time to safe concentration, TTSC) (tj. momentu, w którym stężenie pozostałości u wszystkich zwierząt spadnie poniżej poziomu uznawanego za bezpieczny w okresie, dla którego dane są dostępne) lub metodę wykorzystującą regresję liniową do ustalenia bezpiecznego stężenia (ang. safe concentration for linear regression, SCLR), w przypadku gdy metoda TTSC nie jest odpowiednia (tj. gdy na podstawie dostępnych danych konieczne jest oszacowanie punktu czasowego, w którym stężenie pozostałości spada poniżej poziomu uznanego za bezpieczny). Nadmienia się, że choć wskazówki odnoszą się do metod ustalania okresów karencji dla mleka, to z uwagi na podobieństwo danych ocenianych w tym dokumencie do danych zwykle ocenianych przy ustalaniu okresów karencji użycie wspomnianych metod jest odpowiednie także w tym przypadku. W razie gdy stosowne informacje dotyczące stężenia pozostałości w mleku lub osoczu nie są dostępne, do obliczenia czasu potrzebnego do eliminacji wystarczającej ilości pozostałości można wykorzystać bardziej restrykcyjną metodę farmakokinetyczną w celu upewnienia się, że ilość pozostała w ciele zwierzęcia nie spowoduje przekroczenia dopuszczalnej dawki dziennej pozostałości przez konsumenta, który spożył 1,5 l mleka² (z uwzględnieniem pozostałości obecnych w innych produktach spożywczych). W dalszej części dokumentu parametr ten określa się jako „czas potrzebny do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka”. Choć metoda ta została określona jako konserwatywna, w razie braku innych danych zapewnia

¹ Rasmussen, F. (1966) Studies on the mammary excretion and absorption of drugs. Thesis. Carl Fr. Mortensen, Kopenhaga, 1966.

² Użycie szacowanego spożycia dziennego według standardowego koszyka produktów spożywczych do obliczenia teoretycznej maksymalnej dawki dziennej pozostałości oraz maksymalnego limitu pozostałości

ona możliwość ustalenia punktu czasowego, w którym stężenie pozostałości w mleku może zostać uznane za bezpieczne.

Ocena wyszczególniona w tym dokumencie stanowi próbę odpowiedzi na problem podniesiony przez Komisję Europejską na podstawie dostępnych danych. Należy jednak podkreślić, że dane te są ograniczone, gdyż istnieje bardzo niewiele badań odnoszących się konkretnie do eliminacji pozostałości odpowiednich substancji u bydła, owiec lub kóz w okresie zasuszenia. Ilość i jakość dostępnych danych jest nieporównywalna z tą, która normalnie stanowiłaby podstawę do ustalenia maksymalnych limitów pozostałości, co powoduje, że wydawane zalecenia są ogólne, konserwatywne i nie dotyczą konkretnych produktów — brak jest rozróżnienia na postać użytkową preparatu, moc i dawkowanie. Przyjmuje się, że podawane zalecenia są wystarczająco konserwatywne, by rozwiać wszelkie obawy związane z tą kwestią. Choć ogólny charakter zaleceń nakłada pewne ograniczenia, ich stworzenie miało na celu pragmatyczne wykorzystanie ograniczonych informacji.

Wyznaczanie stężenia pozostałości w mleku na podstawie danych z osocza

W większości wypadków przechodzenie substancji z osocza krwi do mleka (i *vice versa*) odbywa się w drodze dyfuzji prostej przez nabłonek gruczołu mlekowego (Rasmussen, 1966); w rzadkich przypadkach odnotowywano transport aktywny (Ito i Lee, 2003)³. Sugeruje to, że ogólnie stosunek między stężeniem leku w osoczu a jego stężeniem w mleku pozostaje na stałym poziomie. Stosunek stężenia danej substancji w mleku do jej stężenia w osoczu można ustalić na podstawie danych doświadczalnych (tj. stężeń substancji w osoczu i mleku zmierzonych w tym samym punkcie czasowym). W razie braku takich danych zasadniczo stosunek ten można obliczyć na podstawie wartości pKa, rozpuszczalności w tłuszczach (tj. względnych stężeń zjonizowanego i niezjonizowanego leku w wolnej postaci) lub wiązania białek w osoczu i mleku, przyjmując standardowe wartości pH dla osocza i mleka (Rasmussen, 1966).

Obliczanie czasu potrzebnego do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka

Ponieważ podczas końcowej fazy eliminacji leku szybkość jego eliminacji jest taka sama dla wszystkich kompartmentów ciała, czas potrzebny do eliminacji można oszacować na podstawie okresu półtrwania leku w końcowej fazie eliminacji i całkowitej liczby podanych cząsteczek. Do obliczenia całkowitej liczby podanych cząsteczek potrzebne są następujące informacje: całkowita dawka leku podana zwierzęciu, masa ciała zwierzęcia, masa molowa substancji czynnej, liczba Avogadra.

Proces eliminacji leku w końcowej fazie jest opisany następującym równaniem:

$$D(t) = D(0) \times e^{-t/t_{el}} \quad \text{równanie 1,}$$

gdzie D jest liczbą cząsteczek.

Równanie to można przekształcić w celu obliczenia czasu potrzebnego do uzyskania takiego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami w ciele zwierzęcia, aby odpowiadał on dopuszczalnej dawce dziennej pozostałości w 1,5 l mleka (biorąc pod uwagę teoretyczną dawkę maksymalną pozostałości obliczoną na podstawie istniejących maksymalnych limitów pozostałości w tkankach):

$$T = \frac{\ln\left(\left(\frac{\text{dose} \times \text{duration}}{1000}\right) \times b_w \times \frac{A}{M}\right) - \ln(B) \times 1.44 \times t_{1/2}}{24} \quad \text{równanie 2,}$$

³ Ito, S., Lee, A. (2003) Drug excretion into breast milk- overview. *Adv Drug Deliv Rev.* 55(5): 617-627

gdzie T = czas (dni), dose = całkowita dawka (g/kg m.c./dobę), duration = czas trwania leczenia (dni), bw = m.c. (kg), A = liczba Avogadra = $6,0 \times 10^{23}$, M = masa molowa (g/mol), $t_{1/2}$ = okres półtrwania leku w końcowej fazie eliminacji (h), i gdzie

$$B = \left(\frac{\text{safe amount in } \mu\text{g}}{M} \right) \times A \times 10^{-6} \quad \text{równanie 3,}$$

gdzie M = masa molowa (g/mol), A = liczba Avogadra = $6,0 \times 10^{23}$

Wynik równania 2 należy zawsze zaokrąglić do pełnej liczby dni.

Ocena realistycznych bezpiecznych przedziałów czasu

Przy wydawaniu zaleceń dotyczących bezpiecznych przedziałów czasu między podaniem produktu a udojem do celów konsumpcyjnych należy także zwrócić uwagę na zgodność tych zaleceń z normalną praktyką hodowli zwierząt.

Klorsulon

Dostępne dane

Badanie 1. Przedstawiono badanie farmakokinetyczne, w którym u 5 krów w okresie laktacji wykonano pojedynczą iniekcję podskórną klorsulonu. Następnie zanotowano stężenia klorsulonu w osoczu i mleku.

Badanie 2. Przedstawiono dane dotyczące eliminacji pozostałości z tkanek, w tym dane dotyczące stężenia klorsulonu w osoczu, pochodzące z badania, w którym u 40 sztuk bydła wykonano pojedynczą iniekcję podskórną klorsulonu w dawce 2 mg/kg m.c. Stężenie klorsulonu w osoczu monitorowano przez maksymalnie 35 dni po podaniu (badanie zgodne z zaleceniami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej).

Ustalanie bezpiecznego stężenia klorsulonu w mleku — bydło

Przy ustalaniu pozostałości znacznikowej właściwej dla mleka, na podstawie której można wyznaczyć stosunek ilości znacznika do całkowitych pozostałości, nie były dostępne dane znakowania radioaktywnego. Ponieważ jednak klorsulon uznano za taką pozostałość znacznikową w tkankach bydła (sprawozdanie podsumowujące CVMP, 2008), a jego związek macierzysty wykryto w krowim mleku w wielu badaniach, klorsulon uznano za właściwą pozostałość znacznikową także dla mleka. Ponieważ nie scharakteryzowano metabolizmu klorsulonu w mleku, jakkolwiek wartość stosunku ilości znacznika do całkowitych pozostałości powinna być wyznaczona w sposób konserwatywny. Uznano więc za właściwe użycie dla mleka stosunku ilości znacznika do całkowitych pozostałości wynoszącego 0,4, który ustalono dla tkanki mięśniowej bydła, gdyż stanowił on najbardziej konserwatywny stosunek wyznaczony dla bydłych tkanek (w wątrobie i nerkach wynosił on odpowiednio 0,55 i 0,75, a dla tkanki tłuszczowej nie został ustalony).

Maksymalne limity pozostałości ustalone dla mięśni, tkanki tłuszczowej, wątroby i nerek pozwoliły na wyznaczenie maksymalnej dawki dziennej pozostałości jako równoważnej 48% dopuszczalnej dawki dziennej (CVMP, 2008). Pozostałe 52% dopuszczalnej dawki dziennej odpowiada 62 μg pozostałości klorsulonu. Przyjmując dzienną konsumpcję 1,5 litra mleka oraz stosunek ilości znacznika do całkowitych pozostałości wynoszący 0,4, można przyjąć, że za bezpieczne stężenie klorsulonu w mleku można uznać wartość 16 $\mu\text{g/l}$.

Pozostałości klorsulonu w mleku po podaniu podskórnym — bydło

Brak jest danych dotyczących stężenia pozostałości klorsulonu w mleku po jego podaniu zwierzętom mlecznym w okresie zasuszenia. Jednak w oparciu o wyniki wyżej wymienionego badania 1 stosunek stężenia klorsulonu w mleku do stężenia w osoczu wyznaczono jako równy 0,3. Na podstawie tej

wartości ustalono, że bezpieczne stężenie klorsulononu w mleku (16 µg/l) wystąpiłoby przy stężeniu w osoczu wynoszącym 53 µg/l. Korzystając z tej wartości oraz ze stężeń klorsulononu w osoczu zanotowanych w wyżej wymienionym badaniu 2, obliczono czas potrzebny do eliminacji pozostałości do stężenia bezpiecznego. Wykorzystując metodę określającą czas potrzebny do osiągnięcia bezpiecznego stężenia (TTSC), obliczono, że punkt czasowy, w którym 95 percentyl leczonej populacji zwierząt wykazywałby stężenia klorsulononu w osoczu niższe niż 53 µg/l z 95% pewnością wynosi 12 dni.

Jednakże wszystkie podawane podskórnie weterynaryjne produkty lecznicze zawierające klorsulon, które dopuszczono do obrotu w państwach członkowskich (UE/EOG), są produktami złożonymi zawierającymi iwermektynę jako drugą substancję czynną. Dla iwermektyny również nie wyznaczono maksymalnego limitu pozostałości w mleku. Choć okres 12 dni uznano za wystarczający do eliminacji pozostałości klorsulononu do stężenia bezpiecznego, iwermektyna nie była tematem tego dokumentu i nie została poddana ocenie, zatem nie można stwierdzić, czy okres 12 dni wystarczy także do eliminacji pozostałości iwermektyny do stężenia bezpiecznego.

Pozostałości klorsulononu w mleku po podaniu doustnym — bydło

Dane dotyczące pozostałości w mleku po podaniu doustnym, jak również dane pozwalające na oszacowanie tego stężenia na podstawie stężenia w osoczu dla tej drogi podania nie były dostępne. Ponadto brak było danych farmakokinetycznych (okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji) wymaganych do obliczenia czasu potrzebnego do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka.

Warto jednak zaznaczyć, że w przypadku każdej substancji i drogi podania, dla których udostępniono dane na użytek tego dokumentu, stężenia pozostałości w mleku są zawsze uważane za bezpieczne po upływie jednego roku od podania substancji. Okres jednego roku reprezentuje zatem konserwatywną wartość domyślną, którą można wykorzystać w przypadku braku danych dotyczących określonej substancji lub drogi podania. Choć podany okres jednego roku jest znacznie dłuższy niż okres 12 dni ustalony dla klorsulononu podawanego podskórnie, należy zauważyć, że jedyną rozpoznaną postacią farmaceutyczną leku podawaną doustnie i zawierającą klorsulon jako jedyną substancję czynną jest bolus, dla którego za właściwą uznaje się konserwatywną wartość domyślną.

Stąd uważa się, że jedynym akceptowalnym sposobem stosowania klorsulononu u bydła przeznaczonego do produkcji mleka do spożycia przez ludzi byłoby podawanie leku młodym zwierzętom przed pierwszą ciążą, co najmniej 1 rok przed pierwszym wycieleniem.

Klozantel

Dostępne dane

Badanie 1. Badanie eliminacji pozostałości po pojedynczym doustnym podaniu klozantelu w dawce 10 mg/kg 11 ciężarnym krowom w okresie od 40 do 45 dni przed przewidywaną datą wycielenia. Stężenie klozantelu w mleku mierzono przez maksymalnie 84 dni po podaniu (badanie zgodne z zaleceniami Dobrej Praktyki Klinicznej w fazie pracy ze zwierzętami oraz Dobrej Praktyki Laboratoryjnej w fazie analitycznej).

Badanie 2. Badanie farmakokinetyczne, w którym 5 jałówkom i 4 młodym wołom podano za pomocą sondy dożwaczowej pojedynczą (doustną) dawkę klozantelu znakowanego radioizotopem węgla ¹⁴C w ilości 10 mg/kg m.c. Radioaktywność osocza i stężenie klozantelu monitorowano przez maksymalnie 42 dni po podaniu (badanie niezgodne z zaleceniami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej).

Badanie 3. Badanie farmakokinetyczne, w którym u 16 samców bydła wykonano pojedynczą iniekcję podskórną jednego lub dwóch preparatów klozantelu w dawce 5 mg/kg m.c. Stężenie klozantelu w osoczu monitorowano przez maksymalnie 1488 godzin po podaniu (badanie zgodne z zaleceniami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej).

Badanie 4. Badanie farmakokinetyczne, w którym 4 samcom i 4 samicom bydła podano jeden raz klozantel do polewania w dawce 20 mg/kg m.c. Stężenie klozantelu w osoczu monitorowano przez maksymalnie 1848 godzin po podaniu (badanie zgodne z zaleceniami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej).

Badanie 5. Zbadano stężenie klozantelu w osoczu i mleku bydła, któremu podano domięśniowo pojedynczą dawkę leku.

Badanie 6. Michiels, M., Meuldermans, W., Heykants, J. (1987) The metabolism and fate of closantel (Flukiver) in sheep and cattle. *Drug Metabolism Reviews*, 18(2&3): 235-251.

Ustalanie bezpiecznego stężenia klozantelu w mleku — bydło

Brak jest danych dotyczących stężenia pozostałości w mleku, które pozwoliłyby na doświadczalne ustalenie pozostałości znacznikowej i stosunku ilości znacznika do całkowitych pozostałości w mleku. Ponieważ jednak klozantel uznano za taką pozostałość znacznikową w tkankach bydła (sprawozdanie podsumowujące CVMP, 1996) i wiadomo, że podlega on przemianom metabolicznym *in vivo* w ograniczonym stopniu, klozantel uznano za właściwą pozostałość znacznikową także dla mleka. Z powodu braku danych dla mleka jakakolwiek wartość stosunku ilości znacznika do całkowitych pozostałości powinna być wyznaczona w sposób konserwatywny. Uznano więc za właściwe użycie dla mleka stosunku ilości znacznika do całkowitych pozostałości wynoszącego 0,7, który ustalono dla tkanki tłuszczowej bydła, gdyż mleko ma wysoką zawartość tłuszczu i ograniczoną aktywność metaboliczną (stosunek ten w bydłowej wątrobie, nerkach i mięśniach wynosi odpowiednio 0,10; 0,80 i 1,00).

Maksymalne limity pozostałości ustalone dla mięśni, tkanki tłuszczowej, wątroby i nerek pozwoliły na określenie teoretycznej maksymalnej dawki dziennej pozostałości jako równoważnej 94,4% dopuszczalnej dawki dziennej. Pozostałe 5,6% dopuszczalnej dawki dziennej odpowiada 100 µg pozostałości klozantelu. Przyjmując dzienną konsumpcję 1,5 litra mleka oraz stosunek ilości znacznika do całkowitych pozostałości wynoszący 0,7, można przyjąć, że za bezpieczne stężenie klozantelu w mleku można uznać wartość 45 µg/l.

Pozostałości klozantelu w mleku po podaniu doustnym — bydło

Badanie eliminacji pozostałości po doustnym podaniu leku (badanie 1 powyżej) wykazało, że mleko pochodzące od zwierząt leczonych w okresie zasuszenia od 45 do 56 dni przed wycieleniem może zawierać klozantel o stężeniu powyżej 45 µg/l. Mogłoby to prowadzić do narażenia konsumentów na pozostałości klozantelu w ilości przewyższającej dopuszczalną dawkę dzienną. Uzyskane dane nie wykazały wyraźnego związku między długością okresu zasuszenia a stężeniem klozantelu w mleku z pierwszego udoju, więc nie mogły zostać wykorzystane do ustalenia punktu czasowego, w którym podanie leku mogłoby zostać uznane za bezpieczne dla konsumenta.

Wykazano jednak podobieństwo profilu eliminacji klozantelu z mleka i osocza, ze stosunkiem między tymi płynami wynoszącym 0,02 (badanie 5 powyżej). Na podstawie tych wyników oszacowano, że bezpieczne stężenie klozantelu w mleku (45 µg/l) zostałoby osiągnięte przy stężeniu w osoczu wynoszącym 2250 µg/l. Dostępne są dane dotyczące stężenia klozantelu w osoczu po doustnym podaniu zalecanej dawki (badanie 2 powyżej). Korzystając z regresji liniowej, na podstawie tych danych można oszacować, że w celu uzyskania stężenia klozantelu w mleku z pierwszego udoju poniżej 45 µg/l należałoby podjąć leczenie 136 dni (tj. 20 tygodni) przed wycieleniem (tj. w pierwszej połowie ciąży). Do wykonania powyższej analizy użyto metody SCLR (ustalenia bezpiecznego stężenia na podstawie regresji liniowej). Należy zauważyć, że w praktyce okres zasuszenia jest znacznie krótszy niż 20 tygodni.

Można zatem wnioskować, że klozantelu nie należy podawać doustnie zwierzętom w okresie zasuszenia. Jednak leczenie w ten sposób ciężarnych jałówek może być uznawane za bezpieczne, o ile jest przeprowadzane w pierwszej połowie ciąży.

Pozostałości klozantelu w mleku po podaniu podskórnym — bydło

Brak jest danych dotyczących stężenia pozostałości klozantelu w mleku po jego podskórnym podaniu zwierzętom mlecznym w okresie zasuszenia. Dostępne są jednak dane dotyczące stężenia klozantelu w osoczu po podaniu podskórnym (badanie 3) i jak wskazano powyżej, stężenie klozantelu w mleku można uznać za bezpieczne przy stężeniu w osoczu wynoszącym poniżej 2250 µg/l. Za pomocą metody określającej czas potrzebny do osiągnięcia bezpiecznego stężenia (TTSC) dla każdego z dwóch preparatów, dla których dane przedstawiono w badaniu 3, obliczono punkt czasowy, w którym 95 percentyl leczonej populacji zwierząt wykazywałby z 95% pewnością stężenia klozantelu w osoczu poniżej 2250 µg/l. Obliczony czas potrzebny do eliminacji klozantelu z osocza do poziomu 2250 µg/l wyniósł 1780 godzin (około 75 dni) dla jednego z preparatów oraz 1931 godzin (około 81 dni) dla drugiego. Należy zauważyć, że w praktyce okres zasuszenia jest znacznie krótszy niż 81 dni lub 12 tygodni.

Można zatem wnioskować, że klozantelu nie należy podawać podskórnie zwierzętom w okresie zasuszenia. Jednak leczenie w ten sposób ciężarnych jałówek może być uznawane za bezpieczne, o ile jest przeprowadzane wyłącznie w pierwszym lub drugim (a nie w trzecim) trymestrze ciąży.

Pozostałości klozantelu w mleku po podaniu w postaci roztworu do polewania — bydło

Brak danych dotyczących pozostałości klozantelu w mleku po podaniu w postaci roztworu do polewania zwierzętom mlecznym w okresie zasuszenia. Niemniej jednak dostępne są dane na temat stężenia klozantelu w osoczu po podaniu w postaci roztworu do polewania (badanie 4) i, jak wskazano powyżej, stężenie klozantelu w mleku można uważać za bezpieczne, gdy jego stężenie w osoczu wynosi poniżej 2250 µg/l.

W oparciu o dane z badania 4 do obliczenia punktu czasowego, w którym 95 percentyl leczonej populacji osiągnęłyby stężenie klozantelu w osoczu poniżej 2250 µg/l z 95% pewnością, zastosowano metodę SCLR (ustalenia bezpiecznego stężenia na podstawie regresji liniowej). Obliczono, że czas wymagany do zmniejszenia się stężenia klozantelu w osoczu do 2250 µg/l po zastosowaniu u zwierząt w tym samym punkcie czasowym w postaci roztworu do polewania wynosi 119 dni. Na potrzeby niniejszej procedury arbitrażowej przedział czasu wynoszący 119 dni można przyrównać do połowy okresu ciąży. Uznano, że spożycie mleka pochodzącego od zwierząt leczonych w tym samym punkcie czasowym klozantel w postaci roztworu do polewania podczas pierwszej połowy ich ciąży nie spowoduje przekroczenia dopuszczalnej dawki dziennej w wyniku całkowitego spożycia przez konsumentów jego pozostałości w mleku. Jednakże wszystkie weterynaryjne produkty lecznicze zawierające klozantel podawany w postaci roztworu do polewania, które dopuszczono do obrotu w państwach członkowskich (UE/EOG), są produktami złożonymi zawierającymi iwermektynę jako drugą substancję czynną. Dla iwermektyny również nie wyznaczono maksymalnego limitu pozostałości w mleku. Choć okres 119 dni uznano za wystarczający do eliminacji pozostałości klozantelu do stężenia bezpiecznego, iwermektyna nie była tematem tego dokumentu i nie została poddana ocenie, zatem nie można stwierdzić, czy okres 119 dni wystarczy do eliminacji do stężenia bezpiecznego także pozostałości iwermektyny.

Ustalanie bezpiecznego stężenia klozantelu w mleku — owce

Brak jest stosownych danych dotyczących pozostałości substancji czynnej w mleku pochodzącym od owiec leczonych w okresie zasuszenia, jak również informacji, które pozwoliłyby na ustalenie stosunku ilości znacznika do całkowitych pozostałości w mleku, a także danych umożliwiających ustalenie stosunku stężenia substancji czynnej w mleku do jej stężenia w osoczu u owiec. Ponadto w tym

przypadku nie jest możliwe zastosowanie farmakokinetycznego modelu dyfuzji opartego na pKa i wiązaniu z białkami, ponieważ brak jest informacji odnoszących się do poziomu wiązania się substancji czynnej z białkami w mleku owczym (wiadomo, że wiązanie się substancji czynnej z białkami w mleku owczym może znacznie odbiegać od modelu występującego w przypadku białek w mleku bydłowym). Z uwagi na brak tych danych obliczono czas potrzebny do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka.

Obliczenie czasu potrzebnego do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka wymaga znajomości okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji badanej substancji. Okresy półtrwania podawane dla klozantelu mieszczą się w zakresie od 10,8 do 24 dni. Stosując najdłuższy odnotowany okres półtrwania sięgający 24 dni, masę cząsteczkową wynoszącą 663, dawkę 10 mg/kg m.c. oraz masę ciała równą 50 kg, obliczono czas potrzebny do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka wynoszący 299 dni. Przyjęto, że okres ten można zaokrąglić do 1 roku.

Uznano, że stosowanie klozantelu u owiec przeznaczonych do produkcji mleka do spożycia przez ludzi jest dopuszczalne wyłącznie w przypadku jego podania młodemu zwierzętom przed pierwszą ciążą i przynajmniej 1 rok przed pierwszym kocieniem owiec.

Nitroksynil

Dostępne dane

Badanie 1. Badanie eliminacji pozostałości nitroksynilu po pojedynczym podskórnym podaniu w dawce 10 mg/kg m.c. 35 ciężarnym krowom. Monitorowano długość okresu zasuszenia, jak również stężenie nitroksynilu w mleku przez maksymalnie 120 dni po leczeniu (badanie niezgodne z zaleceniami Dobrej Praktyki Klinicznej) — Danaher i wsp., 2010

Ustalanie bezpiecznego stężenia nitroksynilu w mleku — bydło

Brak jest danych dotyczących stężenia pozostałości w mleku, które pozwoliłyby na doświadczalne ustalenie pozostałości znacznikowej i stosunku ilości znacznika do całkowitych pozostałości w mleku. Niemniej jednak nitroksynil uznano za taką pozostałość znacznikową w tkankach bydła (sprawozdanie podsumowujące CVMP, 1998) i wiadomo, że znaczne jego pozostałości są obecne w tkance tłuszczowej, mięśniach, nerkach oraz osoczu. Ponadto dostępne dane sugerują, że związek macierzysty jest obecny w mleku na poziomie porównywalnym lub niższym w stosunku do jego obecności w osoczu. Z tego powodu nitroksynil uważa się za odpowiednią pozostałość znacznikową do stosowania w odniesieniu do mleka. Z powodu braku danych dla mleka jakakolwiek wartość stosunku ilości znacznika do całkowitych pozostałości powinna być wyznaczona w sposób konserwatywny. Podczas gdy pozostałości nitroksynilu w mleku można traktować jako sam nitroksynil (jak w przypadku tkanki tłuszczowej u bydła), odnotowano także obecność koniugatów nitroksynilu w mleku (Whelan i wsp., 2011). Na tej podstawie uznano za uzasadnione stosowanie wskaźnika stosunku pozostałości znacznikowej nitroksynilu i stosunku ilości znacznika do całkowitych pozostałości w mleku wynoszącego 0,5 (stosunek ten w bydłowej wątrobie, nerkach i mięśniach wynosi odpowiednio 0,04; 0,34 i 1).

Maksymalne limity pozostałości ustalone dla mięśni, tkanki tłuszczowej, wątroby i nerek pozwoliły na określenie teoretycznej maksymalnej dawki dziennej pozostałości jako równoważnej 80% dopuszczalnej dawki dziennej. Pozostałe 20% dopuszczalnej dawki dziennej odpowiada 60 µg pozostałości nitroksynilu. Przyjmując dzienną konsumpcję 1,5 litra mleka oraz stosunek ilości znacznika do całkowitych pozostałości wynoszący 0,5, można przyjąć, że za bezpieczne stężenie nitroksynilu w mleku można uznać wartość 20 µg/l.

Pozostałości nitroksynilu w mleku po podaniu podskórnym u bydła

Jedynie dostępne badanie dotyczące pozostałości nitroksynilu (badanie 1) pokazuje, że mleko od zwierząt, u których okres zasuszenia trwał przynajmniej 71 dni, nie zawierało nitroksynilu na poziomie wyższym niż 20 µg/l.

Aby uzyskać pewność, że pozostałości nitroksynilu w mleku nie osiągną poziomu, którego wynikiem byłoby przekroczenie po spożyciu całkowitej dopuszczalnej dawki dziennej pozostałości, uznano, że stosowanie podawanych podskórnym produktów zawierających nitroksynil powinno odbywać się przed ostatnim trymestrem ciąży.

Pozostałości nitroksynilu w mleku po podaniu podskórnym u owiec i kóz

Dane dotyczące pozostałości nitroksynilu w mleku tych gatunków po podaniu podskórnym, jak również dane, które umożliwiłyby oszacowanie stężeń pozostałości w mleku na podstawie wartości stężeń w osoczu po użyciu tego produktu leczniczego u tych gatunków, nie były dostępne. Ponadto brak było danych farmakokinetycznych (okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji) wymaganych do obliczenia czasu potrzebnego do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka.

Warto jednak zaznaczyć, że w przypadku każdej substancji i drogi podania, dla których udostępniono dane na użytek tego dokumentu, stężenia pozostałości w mleku są zawsze uważane za bezpieczne po upływie jednego roku od podania substancji. Okres jednego roku reprezentuje zatem konserwatywną wartość domyślną, którą można wykorzystać w przypadku braku danych dotyczących określonej substancji lub drogi podania.

Stąd uważa się, że jedynym akceptowalnym sposobem stosowania nitroksynilu u owiec i kóz przeznaczonych do produkcji mleka do spożycia przez ludzi byłoby podawanie leku młodym zwierzętom przed pierwszą ciążą, co najmniej 1 rok przed pierwszym kocieniem owiec/kóz.

Rafoksamid

Dostępne dane

Badanie 1. Badanie dotyczące biotransformacji i wydzielania rafoksanidu znakowanego radioizotopem jodu ¹³¹ po pojedynczym podaniu doustnym 2 krowom i 2 owcom.

Badanie 2. Badanie eliminacji pozostałości w osoczu po pojedynczym doustnym podaniu 6 krowom i 6 owcom rafoksanidu w postaci jednego z dwóch preparatów w dawce 7,5 mg/kg m.c. Stężenia rafoksanidu w osoczu oznaczano maksymalnie do 672 godzin po leczeniu (badanie zgodne z zaleceniami Dobrej Praktyki Klinicznej w fazie pracy ze zwierzętami oraz Dobrej Praktyki Laboratoryjnej w fazie analitycznej) — Bloomfield, 1991.

Ustalanie bezpiecznego stężenia rafoksanidu w mleku — bydło

W oparciu o dane z badania 1 określono stosunek pozostałości rafoksanidu do całkowitych pozostałości w mleku bydlęcym wynoszący od ok. 0,25 do 0,35. Na podstawie tego badania związek macierzysty, rafoksamid, uznano za odpowiednią pozostałość znacznikową w odniesieniu do mleka i ustalono stosunek ilości znacznika do całkowitych pozostałości wynoszący 0,3. Wprawdzie brak danych, które umożliwiłyby doświadczalne ustalenie stosunku ilości znacznika do całkowitych pozostałości w mleku owczym, jednak wartość 0,3 uznano za wskaźnik wystarczająco bezpieczny do stosowania w odniesieniu zarówno do mleka owczego, jak i krowiego.

Maksymalne limity pozostałości ustalone dla mięśni, tkanki tłuszczowej, wątroby i nerek pozwoliły na określenie teoretycznej maksymalnej dawki dziennej pozostałości jako równoważnej 75% dopuszczalnej dawki dziennej (CVMP, 2001). Pozostałe 25% dopuszczalnej dawki dziennej odpowiada

30 µg pozostałości rafoksanidu. Przyjmując dzienną konsumpcję 1,5 litra mleka oraz stosunek ilości znacznika do całkowitych pozostałości wynoszący 0,3, można przyjąć, że za bezpieczne stężenie rafoksanidu w mleku można uznać wartość 6 µg/l.

Pozostałości rafoksanidu w mleku po podaniu doustnym — bydło

Brak jest danych dotyczących stężenia pozostałości rafoksanidu po jego podaniu zwierzętom mlecznym w okresie zasuszenia. Niemniej jednak w oparciu o wyniki badania 1 określono stosunek stężenia rafoksanidu w mleku do stężenia rafoksanidu w osoczu (oznaczenie z wykorzystaniem znakowanej radioizotopem jodiny w ekstrakcie chloroformu) wynoszący ok. 1/30. Na podstawie tego oszacowano, że bezpieczny poziom pozostałości w mleku (6 µg/l) zostanie osiągnięty, gdy stężenie rafoksanidu w osoczu wyniesie 0,18 µg/ml.

Do oszacowania pozostałości w mleku z zastosowaniem metody SCLR (ustalenia bezpiecznego stężenia na podstawie regresji liniowej)⁴ wykorzystano łączne dane dotyczące eliminacji pozostałości z osocza uzyskane dla dwóch preparatów użytych w badaniu 2. Ustalono, że pozostałości w osoczu spadną poniżej wartości 0,18 µg/l w ciągu 78 dni (11 tygodni) po podaniu.

Aby uzyskać pewność, że pozostałości rafoksanidu w mleku nie osiągną poziomu, którego wynikiem byłoby przekroczenie po spożyciu całkowitej dopuszczalnej dawki dziennej pozostałości, uznano, że stosowanie podawanych doustnie produktów zawierających rafoksanid powinno odbywać się w pierwszym lub drugim (a nie w trzecim) trymestrze ciąży.

Pozostałości rafoksanidu w mleku po podaniu podskórnym — bydło

Dane dotyczące pozostałości rafoksanidu w mleku po podaniu podskórnym, jak również dane pozwalające na oszacowanie tego stężenia na podstawie stężenia w osoczu dla tej drogi podania nie były dostępne. Ponadto brak było danych farmakokinetycznych (okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji) wymaganych do obliczenia czasu potrzebnego do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka.

Warto jednak zaznaczyć, że w przypadku każdej substancji i drogi podania, dla których udostępniono dane na użytek tego dokumentu, stężenia pozostałości w mleku są zawsze uważane za bezpieczne po upływie jednego roku od podania substancji. Okres jednego roku reprezentuje zatem konserwatywną wartość domyślną, którą można wykorzystać w przypadku braku danych dotyczących określonej substancji lub drogi podania.

Stąd uważa się, że jedynym akceptowalnym sposobem stosowania rafoksanidu u bydła przeznaczonego do produkcji mleka do spożycia przez ludzi byłoby podawanie leku młodym zwierzętom przed pierwszą ciążą, co najmniej 1 rok przed pierwszym wycieleniem.

⁴ Metoda SCLR (CVMP 2000) jest przeznaczona do stosowania w obliczeniach okresu karencji dla mleka. Niemniej jednak z powodu podobieństwa rodzaju danych uważa się, że ta metoda jest również właściwa do stosowania w opisywanych w tym miejscu przypadkach.

Ustalanie bezpiecznego stężenia rafoksanidu w mleku — owce

Brak jest danych dotyczących stężenia pozostałości w mleku pochodzącym od owiec leczonych w okresie zasuszenia, jak również informacji, które pozwoliłyby na ustalenie stosunku stężenia substancji czynnej w mleku do jej stężenia w osoczu u owiec. Ponadto w tym przypadku nie jest możliwe zastosowanie farmakokinetycznego modelu dyfuzji opartego na pKa i wiązaniu z białkami, ponieważ brak jest informacji odnoszących się do poziomu wiązania się substancji czynnej z białkami w mleku owczym. Z uwagi na brak tych danych obliczono czas potrzebny do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka.

Obliczenie czasu potrzebnego do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka wymaga znajomości okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji badanej substancji. Okresy półtrwania podawane dla rafoksanidu mieszczą się w zakresie od 7 do 16,6 dnia. Stosując najdłuższy odnotowany okres półtrwania sięgający 16,6 dnia, masę cząsteczkową wynoszącą 626, dawkę 7,5 mg/kg m.c. oraz masę ciała równą 50 kg, obliczono czas potrzebny do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka wynoszący 272 dni, który do celów niniejszej procedury arbitrażowej można zaokrąglić do 1 roku.

Uważa się, że jedynym akceptowalnym sposobem stosowania rafoksanidu u owiec przeznaczonych do produkcji mleka do spożycia przez ludzi byłoby podawanie leku młodym zwierzętom przed pierwszą ciążą, co najmniej 1 rok przed pierwszym kocieniem.

Triklabendazol

Dostępne dane

Badanie 1. Badanie farmakokinetyczne po doustnym podaniu triklabendazolu znakowanego radioizotopem węgla ¹⁴C.

Badanie 2. Badanie eliminacji pozostałości triklabendazolu w mleku po zastosowaniu jednej dawki 20 mg/kg m.c. w postaci roztworu do polewania u 18 ciężarnych krów 60 dni przed przewidywaną datą wycielenia. Stężenia triklabendazolu w mleku oznaczano przez maksymalnie 20 dni po wycieleniu krów (badanie zgodne z zaleceniami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej)

Badanie 3. Badanie pozostałości triklabendazolu w mleku po podaniu doustnym u krów w okresie okołoporodowym. Stężenia triklabendazolu i jego metabolitów oznaczano przez pewien czas i zarejestrowano okres między leczeniem a wycieleniem (badanie niezgodne z zaleceniami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej, w przypadku którego dostępne są ograniczone informacje na temat fazy pracy ze zwierzętami).

Badanie 4. Badanie pozostałości triklabendazolu w mleku po podaniu doustnym krowom około dwa miesiące przed wycieleniem. Stężenia triklabendazolu i jego metabolitów oznaczano przez pewien czas i zarejestrowano okres między leczeniem a wycieleniem (badanie niezgodne z zaleceniami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej).

Ustalanie bezpiecznego stężenia triklabendazolu w mleku — bydło

Ustaloną pozostałość znacznikową dla tkanek określono jako „sumę pozostałości ulegających wyekstrahowaniu, które można utlenić do ketotriklabendazolu”. Uznano za odpowiednie zastosowanie tej samej pozostałości znacznikowej w odniesieniu do mleka.

W oparciu o dane z badania 1 określono stosunek ilości znacznika do całkowitych pozostałości wynoszący 0,6 dla mleka bydlęcego po 21 dniach od doustnego podania triklabendazolu znakowanego radioizotopem ¹⁴C.

Maksymalne limity pozostałości ustalone dla mięśni, tkanki tłuszczowej, wątroby i nerek pozwoliły na określenie teoretycznej maksymalnej dawki dziennej pozostałości jako równoważnej 70% dopuszczalnej dawki dziennej (sprawozdanie podsumowujące CVMP, 2001). Pozostałe 30% dopuszczalnej dawki dziennej odpowiada 27 µg pozostałości triklabendazolu. Przyjmując dzienną konsumpcję 1,5 litra mleka oraz stosunek ilości znacznika do całkowitych pozostałości wynoszący 0,6, można przyjąć, że za bezpieczne stężenie triklabendazolu w mleku można uznać wartość 10 µg/l.

Pozostałości triklabendazolu w mleku po podaniu w postaci roztworu do polewania — bydło

Badanie eliminacji pozostałości triklabendazolu po podaniu w postaci roztworu do polewania (badanie 2) wykazało, że u niewielkiej liczby zwierząt były wykrywane pozostałości w stężeniu przekraczającym czasami wartość 10 µg/l. Te przypadki uznano za wynikające z wzajemnego czyszczenia się zwierząt. Na tej podstawie stwierdzono, że można oczekiwać pozostałości w mleku wynoszących poniżej 10 µg/l wyłącznie w przypadku, gdy podejmie się działania zapobiegające wzajemnemu czyszczeniu się zwierząt, wśród których znajdowały się zwierzęta poddawane leczeniu. Ponieważ jednak powszechnie praktykuje się trzymanie zwierząt w grupie, istnieje ryzyko wzrostu stężenia triklabendazolu w mleku powyżej 10 µg/l, nawet u zwierząt nieleczonych (w okresie laktacji). W tej sytuacji nie można ustalić bezpiecznego przedziału czasu stosowania triklabendazolu w postaci roztworu do polewania przed wycieleniem. Uznano, że triklabendazol podawany miejscowo w postaci roztworu do polewania nie powinien być stosowany u zwierząt mlecznych.

Pozostałości triklabendazolu w mleku po podaniu doustnym — bydło

Dane na temat pozostałości w mleku po podaniu doustnym (badanie 3) wykazały wolną, ale wyraźną eliminację pozostałości w mleku w czasie po wycieleniu. Jednakże stężenia pozostałości w mleku z pierwszych udojów mieściły się w zakresie od 50 µg/l do 730 µg/l. W oparciu o te dane uznano, że stężenie pozostałości triklabendazolu w mleku pochodzącym od zwierząt leczonych od 2 do 15 dni przed wycieleniem może być na tyle wysokie, że może prowadzić do przekroczenia po spożyciu całkowitej dopuszczalnej dawki dziennej pozostałości (w koszyku produktów spożywczych). Dane pochodzące z tego badania dotyczące pozostałości w mleku nie są odpowiednie do ustalenia bezpiecznego okresu podania przed wycieleniem. Niemniej jednak w badaniu 4 sprawdzono skuteczność podania w dłuższych okresach przed wycieleniem. Wyniki pokazały, że pozostałość znacznikowa w mleku z pierwszego udoju jest niższa od bezpiecznego stężenia przy zachowaniu 2-miesięcznego okresu podania przed wycieleniem. Na tej podstawie uznano, że doustne podanie produktów leczniczych zawierających triklabendazol powinno odbywać się w pierwszym lub drugim (a nie w trzecim) trymestrze ciąży.

Ustalanie bezpiecznego stężenia triklabendazolu w mleku — owce

Brak jest danych dotyczących stężenia pozostałości w mleku pochodzącym od owiec leczonych w okresie zasuszenia, jak również informacji, które pozwoliłyby na ustalenie stosunku stężenia substancji czynnej w mleku do jej stężenia w osoczu u owiec. Ponadto w tym przypadku nie było możliwe zastosowanie farmakokinetycznego modelu dyfuzji ze względu na brak informacji na temat pKa i wiązania z białkami, odnoszących się do pozostałości triklabendazolu, które wchodzi w skład pozostałości znacznikowej. Z uwagi na brak tych danych obliczono czas potrzebny do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka.

Obliczenie czasu potrzebnego do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka wymaga znajomości okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji badanej substancji. Najdłuższy odnotowany okres półtrwania dla pozostałości znacznikowej wyniósł 25 dni. Stosując tę wartość, masę cząsteczkową wynoszącą 359,66, dawkę 10 mg/kg m.c. oraz masę ciała równą 50 kg, obliczono czas potrzebny do uzyskania bezpiecznego

poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka wynoszący 359 dni. Na potrzeby niniejszej procedury arbitrażowej okres ten można przyrównać do 1 roku.

Uważa się, że jedynym akceptowalnym sposobem stosowania triklabendazolu u owiec przeznaczonych do produkcji mleka do spożycia przez ludzi byłoby podawanie leku młodym zwierzętom przed pierwszą ciążą, co najmniej 1 rok przed pierwszym koceniem.

Pozostałości triklabendazolu w mleku kozim

Dane dotyczące pozostałości w mleku kozim, jak również dane pozwalające na oszacowanie tego stężenia na podstawie stężenia w osoczu nie były dostępne. Ponadto brak było danych farmakokinetycznych (okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji) wymaganych do obliczenia czasu potrzebnego do uzyskania bezpiecznego poziomu całkowitego obciążenia pozostałościami mierzonego liczbą cząsteczek w 1,5 l mleka.

Warto jednak zaznaczyć, że w przypadku każdej substancji i drogi podania, dla których udostępniono dane na użytek tego dokumentu, stężenia pozostałości w mleku są zawsze uważane za bezpieczne po upływie jednego roku od podania substancji. Okres jednego roku reprezentuje zatem konserwatywną wartość domyślną, którą można wykorzystać w przypadku braku danych dotyczących określonej substancji lub drogi podania.

Stąd uważa się, że jedynym akceptowalnym sposobem stosowania triklabendazolu u kóz przeznaczonych do produkcji mleka do spożycia przez ludzi byłoby podawanie leku młodym zwierzętom przed pierwszą ciążą, co najmniej 1 rok przed pierwszym koceniem.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Środki działające pasożytoobójczo na przywry odgrywają ważną rolę w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez przywry i w kontroli tych zakażeń. Ponieważ nie określono maksymalnych limitów pozostałości w mleku substancji działających pasożytoobójczo na przywry, takich jak klorsulon, klozantel, nitroksynil, rafoksamid czy triklabendazol, nie można ich stosować u zwierząt w okresie laktacji. Niemniej jednak te substancje podaje się podczas okresu zasuszenia w celu zapobiegania i leczenia zakażeń wywołanych przez przywry u zwierząt mlecznych. Niniejsza procedura arbitrażowa ma na celu ustalenie, czy w wyniku zastosowania tych substancji w mleku pojawią się pozostałości, które w połączeniu z pozostałościami tych substancji w innych artykułach spożywczych mogą po ich spożyciu prowadzić do przekroczenia dopuszczalnej dawki dziennej.

Ocenia się, że zastosowanie tych substancji podczas okresu zasuszenia może prowadzić do wystąpienia w mleku takich stężeń ich pozostałości, że w wyniku ich spożycia może dojść do przekroczenia dopuszczalnej dawki dziennej. W związku z tym dla każdej substancji, gatunku i drogi podania Komitet obliczył minimalne przedziały czasu, które powinny upłynąć od podania tych substancji do wycielenia krów czy kocenia owiec/kóz. Biorąc pod uwagę ograniczone dane, Komitet uznał za właściwe zaokrąglić w górę minimalne przedziały czasu w celu ustalenia ogólnych zaleceń. Zalecenia te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela — Bezpieczne przedziały czasu między leczeniem a wycieleniem/koceniem dla pięciu substancji działających pasożytołobczo na przywry

Substancja czynna	Gatunek docelowy	Droga podania	Minimalny bezpieczny przedział czasu	Wniosek
Klorsulon	Bydło	Podanie podskórne	12 dni	Nie dotyczy, ponieważ stosuje się wyłącznie w preparatach złożonych
Klorsulon	Bydło	Podanie doustne ⁵	Niemożliwy do ustalenia	Nie stosować przynajmniej 1 rok przed pierwszym wycieleniem
Klozantel	Bydło	Podanie doustne	136 dni	Nie stosować w 2. połowie ciąży
Klozantel	Bydło	Podanie podskórne	81 dni	Nie stosować w ostatnim trymestrze ciąży
Klozantel	Bydło	Do polewania	119 dni	Nie dotyczy, ponieważ stosuje się wyłącznie w preparatach złożonych
Klozantel	Owce	Podanie podskórne	299 dni	Nie stosować przynajmniej 1 rok przed pierwszym koceniem
Klozantel	Owce	Podanie doustne	299 dni	Nie stosować przynajmniej 1 rok przed pierwszym koceniem
Nitroksynil	Bydło	Podanie podskórne	70 dni	Nie stosować w ostatnim trymestrze ciąży
Nitroksynil	Owce	Podanie podskórne	Niemożliwy do ustalenia	Nie stosować przynajmniej 1 rok przed pierwszym koceniem
Nitroksynil	Kozy	Podanie podskórne	Niemożliwy do ustalenia	Nie stosować przynajmniej 1 rok przed pierwszym koceniem
Rafoksanid	Bydło	Podanie doustne	78 dni	Nie stosować w ostatnim trymestrze ciąży
Rafoksanid	Bydło	Podanie podskórne	Niemożliwy do ustalenia	Nie stosować przynajmniej 1 rok przed pierwszym wycieleniem
Rafoksanid	Owce	Podanie doustne	272 dni	Nie stosować przynajmniej 1 rok przed pierwszym koceniem
Triklabendazol	Bydło	Podanie doustne	60 dni	Nie stosować w ostatnim trymestrze ciąży
Triklabendazol	Bydło	Do polewania	Brak bezpiecznego przedziału czasu	Nie stosować w żadnym okresie u zwierząt, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi
Triklabendazol	Owce	Podanie doustne	359 dni	Nie stosować przynajmniej 1 rok przed pierwszym koceniem
Triklabendazol	Kozy	Podanie doustne	Niemożliwy do ustalenia	Nie stosować przynajmniej 1 rok przed pierwszym koceniem

Należy zauważyć, że wiele (155) produktów zawierających klorsulon, klozantel, nitroksynil, rafoksanid lub triklabendazol to preparaty złożone, w skład których wchodzi inne substancje czynne. W odniesieniu do takich preparatów złożonych dla 35 z nich określono maksymalny limit pozostałości w mleku dla drugiej substancji czynnej, natomiast w przypadku 120 preparatów nie określono tej wartości. Chociaż wnioski zaprezentowane w tabeli powyżej mają zastosowanie do substancji

⁵ Postać farmaceutyczna do podania doustnego — bolus

działającej pasożytośczo na przywry, wchodzącej w skład preparatu złożonego, mogą nie dotyczyć drugiej substancji czynnej. W celu ustalenia ogólnej poprawności informacji dotyczących produktu w odniesieniu do stosowania u zwierząt mlecznych wymagane byłoby przeanalizowanie wpływu drugiej substancji czynnej. Ponieważ procedura arbitrażowa dotyczyła wyłącznie oceny substancji działających pasożytośczo na przywry, nie dokonano oceny drugiej substancji czynnej i niemożliwe było stwierdzenie, czy w podanych powyżej przedziałach czasu pozostałości drugiej substancji czynnej zmniejszyłyby się do bezpiecznego poziomu.

Niemniej jednak w przypadku preparatów złożonych podawanych w postaci roztworu do polewania, dla których ustalono, że w odniesieniu do substancji działającej pasożytośczo na przywry, triklabendazolu, nie jest możliwe stosowanie u zwierząt mlecznych w żadnym okresie, wnioskuje się, przyjmując najgorszy scenariusz, że dotyczy to wszystkich produktów złożonych do polewania, zawierających triklabendazol (tj. triklabendazol i moksydektynę).

Po uwzględnieniu całego pakietu przedstawionych danych komitet CVMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających klorsulon, klozantel, nitroksynil, rafoksamid lub triklabendazol jako jedyne substancje czynne (patrz Aneks I) jest korzystny pod warunkiem, że w punkcie „4.11 Okres(-y) karencji” w ChPL odpowiednich produktów, w oparciu o podane w tabeli powyżej przedziały czasu, zostaną zawarte stosowne instrukcje dotyczące stosowania tych produktów u zwierząt mlecznych.

W odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających triklabendazol i moksydektynę, podawanych u bydła w postaci roztworu do polewania (patrz Aneks I), Komitet stwierdził, że jakiegokolwiek stosowanie ich u zwierząt mlecznych może prowadzić do wystąpienia niedopuszczalnych poziomów pozostałości w mleku. Z tego powodu Komitet zalecił wprowadzenie poprawki w punkcie „4.11 Okres(-y) karencji” w ChPL odpowiednich produktów, stwierdzającej, że produkty te nie powinny być stosowane w żadnym okresie u zwierząt mlecznych.

Odpowiednie punkty ulotek dołączonych do opakowań poszczególnych produktów objętych niniejszą procedurą arbitrażową powinny zostać poddane korekcie z uwzględnieniem zaleceń dotyczących zmiany punktu „4.11 Okres(-y) karencji” w ChPL.

4. Procedura ponownej oceny

W następstwie opinii CVMP z dnia 8 marca 2012 r. zalecającej wprowadzenie poprawek w punkcie „4.11 Okres(-y) karencji” w ChPL odpowiednich weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających klorsulon, klozantel, nitroksynil, rafoksamid lub triklabendazol jako jedyną substancję czynną (patrz Aneks I) i weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających triklabendazol i moksydektynę, podawanych bydłu w postaci roztworu do polewania (patrz Aneks I), w dniu 23 marca 2012 r. firma MERIAL powiadomiła Agencję o zamiarze złożenia wniosku o ponowną ocenę opinii CVMP. Szczegółowe podstawy do ponownej oceny przedstawiono w dniu 2 maja 2012 r.

Ponowna ocena dotyczyła zalecanych poprawek punktu „4.11 Okres(-y) karencji” w ChPL podawanych bydłu, weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających nitroksynil.

W uzasadnieniu wniosku o ponowną ocenę opinii CVMP firma MERIAL skupiła się na fakcie, że wyniki badania, w którym wykorzystano produkowany przez tę firmę, wprowadzony do obrotu, preparat nitroksynilu zawierający roztwór do wstrzykiwania, pokazują, że do 71 dnia po podaniu produktu bydłu w okresie zasuszenia jego pozostałości w mleku wynosiły 20 µg/l lub mniej, co wg CVMP stanowi poziom pozostałości w mleku, który nie stanowi zagrożenia dla bezpieczeństwa konsumentów. Na podstawie tego podmiot odpowiedzialny uznał zalecenie CVMP dotyczące zaniechania stosowania w ostatnim trymestrze ciąży produktów zawierających nitroksynil za przesadnie ostrożne w odniesieniu do wspomnianego produktu. W dalszej argumentacji podmiot odpowiedzialny nawiązał do faktu, iż

zalecenie CVMP oznacza praktycznie, że nitroksynil nie będzie w rzeczywistości lekiem możliwym do wyboru dla zwierząt mlecznych, co z kolei będzie skutkowało brakiem dostępu do skutecznego leku przeciwko przywrom u bydła mlecznego. Podmiot odpowiedzialny uznał, że okres 71 dni między podaniem produktu a wycieleniem będzie wystarczający do zapewnienia konsumentom bezpieczeństwa i zachowanie takiego przedziału czasu nadal będzie umożliwiało stosowanie nitroksynilu u bydła w okresie zasuszenia, co poprawi dostępność opcjonalnych możliwości leczenia.

Wnioski CVMP po ponownej ocenie

Należy zauważyć, że niniejsza procedura arbitrażowa koncentruje się na kwestii bezpieczeństwa konsumentów. Zagadnienia związane z dostępnością leków weterynaryjnych i dobrostanu zwierząt nie wchodzi w zakres niniejszej procedury arbitrażowej.

Zalecenie CVMP nie stanowi określenia formalnych okresów karencji. Jest to zalecenie dotyczące przybliżonego i odpowiednio bezpiecznego okresu czasu, który należy zapewnić między podaniem produktu a wycieleniem w celu uzyskania pewności, że pozostałości nitroksynilu w mleku zmniejszą się do bezpiecznego poziomu. W rzeczywistości należy zauważyć, że jako punktu wyjściowego do określenia okresu karencji wykorzystano ustalone maksymalne limity pozostałości. Ponieważ niniejsza procedura arbitrażowa dotyczy substancji działających pasożytoobójczo na przywry, dla których nie ustalono maksymalnych pozostałości w mleku, w ramach tej oceny nie można zalecić formalnych okresów karencji.

Odnosnie do stosowania nitroksynilu u bydła przeznaczonego do produkcji mleka dostępne było jedno badanie, w którym uwzględniono jeden produkt. Odnotowano w nim szereg niedociągnięć. Dotyczyło to w szczególności braku analizy statystycznej dostępnego badania dotyczącego eliminacji pozostałości z mleka, który skutkowało nieuwzględnieniem zmienności osobniczej. Wagę badania pomniejszają także inne niedociągnięcia, w tym fakt, że nie było prowadzone zgodnie z zaleceniami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej, jak również dostarczenie wyłącznie wstępnego raportu z badania.

Ponadto ze względu na zależność zmniejszania się pozostałości nitroksynilu w mleku od czasu pomiędzy leczeniem a wycieleniem, jak również występujące w praktyce trudności w ustaleniu terminu wycielenia, nie uważa się za właściwe wyrażenie okresu czasu, który powinien upłynąć po podaniu produktu w dokładnym przeliczeniu na liczbę dni pozostałych do wycielenia. Ostatecznie test mający na celu zbadanie pozostałości nitroksynilu w mleku, którego wykorzystanie zasugerował podmiot odpowiedzialny w celu uzyskania pewności, że stężenie pozostałości pozostanie na bezpiecznym poziomie nawet po przedwczesnym wycieleniu, nie został uwzględniony w tej ocenie ze względu na brak szczegółowych informacji na temat wspomnianego testu.

Uwzględniając powyższe kwestie, Komitet uznał, że właściwe będzie przyjęcie konserwatywnego zalecenia. Instrukcję „nie stosować w ostatnim trymestrze ciąży” uznano za odpowiednią ze względu na wątpliwości wynikające ze stwierdzonych niedociągnięć.

Warto także zauważyć, że zalecenie CVMP dotyczące stosowania nitroksynilu u bydła odnosi się do wszystkich produktów zawierających tę substancję czynną, w tym również preparatów w innej postaci i o innej mocy. Ze względu na brak jakiegokolwiek dowodu na to, że farmakokinetyka i profil eliminacji pozostałości po podaniu różnych produktów zawierających nitroksynil będą takie same, jak zaobserwowane w dostępnym badaniu, przyjęte ostrożne podejście w interpretacji posiadanych danych pozwala uzyskać pewność, że wynikowe zalecenie będzie ważne dla wszystkich produktów zawierających nitroksynil.

Po dokonaniu oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny i po uwzględnieniu informacji uzyskanych podczas wyjaśnień ustnych CVMP uznał, że brak jest naukowych podstaw do zmiany jego wniosków z dnia 8 marca 2012 r., dotyczących ograniczeń stosowania nitroksynilu u bydła

mlecznego w celu zapobiegania występowaniu jego pozostałości w mleku w ilościach, które mogłyby zagrozić bezpieczeństwu konsumentów.

Należy zauważyć, że pomimo iż zalecane przedziały czasowe odzwierciedlają poziomy narażenia bezpieczne dla konsumentów, podczas kontroli nadal mogą być wykrywane w mleku pozostałości substancji czynnej (w bezpiecznych stężeniach).

Zwraca się także uwagę, że od początku niniejszej procedury arbitrażowej zaleca się ustalenie maksymalnych limitów pozostałości w odniesieniu do klorsulon w mleku bydłowym, klozantelu i nitroksynilu w mleku bydłowym oraz owczym, jak również triklabendazolu w mleku wszystkich przeżuwaczy. Wnioski niniejszej procedury arbitrażowej pozostaną adekwatne, nawet jeśli dla wyżej wymienionych substancji zostaną ustalone zalecane maksymalne limity pozostałości, chyba że do właściwych organów krajowych zostaną dostarczone specyficzne dla produktu dane, umożliwiające ustalenie okresów karencji dla mleka.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania

Zważywszy, że

- zakres niniejszej procedury arbitrażowej obejmował ustalenie, czy konieczne jest podjęcie działań zapewniających, że stosowanie w okresie zaszuszenia weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancje czynne z grupy środków działających pasożytoobójczo na przywry, dla których nie określono maksymalnych limitów pozostałości w mleku, nie spowoduje zagrażającego bezpieczeństwu konsumentów przekroczenia dopuszczalnej dawki dziennej, powstałej w wyniku połączenia zawartości tych substancji czynnych z mleka i innych produktów spożywczych;
- na podstawie dostarczonych danych uznano, że ryzyko związane z brakiem określonych maksymalnych limitów pozostałości substancji czynnych w mleku w odniesieniu do klorsulon, klozantelu, nitroksynilu, rafoksanidu lub triklabendazolu może stwarzać zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- CVMP stwierdził, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających klorsulon, klozantel, nitroksynil, rafoksanid lub triklabendazol jako jedyne substancje czynne jest korzystny, a w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających triklabendazol i moksydektynę, podawanych bydłu w postaci roztworu do polewania uznał za wymagane umieszczenie w informacji o produkcie odpowiednich instrukcji i ostrzeżeń dotyczących stosowania u bydła mlecznego;

CVMP zalecił zmianę pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających klorsulon, klozantel, nitroksynil, rafoksanid lub triklabendazol jako pojedynczą substancję czynną, a w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających triklabendazol i moksydektynę, podawanych u bydła w postaci roztworu do polewania (patrz Aneks I) zmianę charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania zgodnie z poprawkami przedstawionymi w informacji o produkcie zawartymi w Aneksie III.

Ponieważ niniejsza procedura wyjaśniająca dotyczyła wyłącznie oceny substancji działających pasożytoobójczo na przywry, nie dokonano oceny drugiej substancji czynnej w preparatach złożonych. Z tego powodu nie można wyciągnąć wniosków odnośnie do instrukcji, które powinny być zawarte w informacji o produkcie preparatów złożonych, z wyjątkiem wymienionych w Aneksie I weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających triklabendazol i moksydektynę, podawanych u bydła w postaci roztworu do polewania, dla których wnioskuje się, iż ze względu na zawartość substancji działającej pasożytoobójczo na przywry nie jest możliwe ich stosowanie u zwierząt mlecznych w żadnym okresie. W

przypadku wszystkich preparatów złożonych innych niż te, których nie można stosować u zwierząt mlecznych w żadnym okresie, właściwe organy krajowe będą musiały ustalić, czy zalecenia dotyczące substancji ocenianych w niniejszej procedurze arbitrażowej wystarczają do uzyskania pewności, że pozostałości w mleku drugiej substancji czynnej, która nie działa pasożytniczo na przywry, nie osiągną niebezpiecznego poziomu.

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotce dołączanej do opakowania

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego

A. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających klorsulon jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu doustnie:

4.11 Okres(-y) karencji

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym wycieleniem u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

B. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających klozantel jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu doustnie:

4.11 Okres(-y) karencji

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w drugiej połowie ciąży u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

C. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających klozantel jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu podskórnice:

4.11 Okres(-y) karencji

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ostatnim trymestrze ciąży u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

D. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających klozantel jako jedyną substancję czynną i podawanych owcom podskórnice lub doustnie:

4.11 Okres(-y) karencji

.....

Nie stosować u owiec wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym kocieniem u owiec, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

E. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających nitroksynil jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu podskórnice:

4.11 Okres(-y) karencji

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ostatnim trymestrze ciąży u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

F. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających nitroksynil jako jedyną substancję czynną i podawanych owcom oraz kozom podskórnice:

4.11 Okres(-y) karencji

.....

Nie stosować u zwierząt wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym kocieniem u owiec/kóz, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

G. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających rafoksanid jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu doustnie:

4.11 Okres(-y) karencji

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ostatnim trymestrze ciąży u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

H. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających rafoksanid jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu podskórnice:

4.11 Okres(-y) karencji

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym wycieleniem u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

I. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających rafoksanid jako jedyną substancję czynną i podawanych owcom doustnie:

4.11 Okres(-y) karencji

.....

Nie stosować u owiec wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym kocieniem u owiec, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

J. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających triklabendazol jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu doustnie:

4.11 Okres(-y) karencji

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ostatnim trymestrze ciąży u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

K. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających triklabendazol jako jedyną substancję czynną i podawanych owcom doustnie:

4.11 Okres(-y) karencji

.....

Nie stosować u owiec wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym kocieniem u owiec, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

L. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających triklabendazol jako jedyną substancję czynną i podawanych kozom doustnie:

4.11 Okres(-y) karencji

.....

Nie stosować u kóz wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym kocieniem u kóz, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

M. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających triklabendazol i moksydektyny jako substancje czynne i podawanych bydłu w postaci roztworu do polewania:

4.11 Okres(-y) karencji

.....

Nie stosować w żadnym okresie u bydła, które będzie wytwarzać mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Zmiany w odpowiednich punktach ulotki dołączanej do opakowania:

A. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających klorosulon jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu doustnie:

10. OKRES KARENCJI

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym wycieleniem u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

B. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających klozantel jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu doustnie:

10. OKRES KARENCJI

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w drugiej połowie ciąży u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

C. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających klozantel jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu podskórnice:

10. OKRES KARENCJI

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ostatnim trymestrze ciąży u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

D. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających klozantel jako jedyną substancję czynną i podawanych owcom podskórnice lub doustnie:

10. OKRES KARENCJI

.....

Nie stosować u owiec wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym kocieniem u owiec, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

E. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających nitroksynil jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu podskórnice:

10. OKRES KARENCJI

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ostatnim trymestrze ciąży u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

F. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających nitroksynil jako jedyną substancję czynną i podawanych owcom oraz kozom podskórnie:

10. OKRES KARENCCI

.....

Nie stosować u zwierząt wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym kocieniem u owiec/kóz, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

G. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających rafoksamid jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu doustnie:

10. OKRES KARENCCI

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ostatnim trymestrze ciąży u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

H. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających rafoksamid jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu podskórnie:

10. OKRES KARENCCI

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym wycieleniem u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

I. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających rafoksamid jako jedyną substancję czynną i podawanych owcom doustnie:

10. OKRES KARENCCI

.....

Nie stosować u owiec wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym kocieniem u owiec, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

J. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających triklabendazol jako jedyną substancję czynną i podawanych bydłu doustnie:

10. OKRES KARENCCI

.....

Nie stosować u bydła wytwarzającego mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ostatnim trymestrze ciąży u jałówek, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

K. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających triklabendazol jako jedyną substancję czynną i podawanych owcom doustnie:

10. OKRES KARENCCI

.....

Nie stosować u owiec wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym kocieniem u owiec, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

L. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających triklabendazol jako jedyną substancję czynną i podawanych kozom doustnie:

10. OKRES KARENCJI

.....

Nie stosować u kóz wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym w okresie zasuszenia. Nie stosować w ciągu 1 roku przed pierwszym kocieniem u kóz, które będą produkować mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

M. Dla produktów wymienionych w Aneksie I, zawierających triklabendazol i moksydektynę jako substancje czynne i podawanych bydłu w postaci roztworu do polewania:

10. OKRES KARENCJI

.....

Nie stosować w żadnym okresie u bydła, które będzie wytwarzać mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.