

## **Anexo I**

**Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, vias de administração e requerentes/titulares das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados-Membros**

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Áustria	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ REINO UNIDO	Tribex 10% - orale Suspension für Rinder	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Áustria	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BÉLGICA	Flukiver 50mg/ml Injektionslösung für Rinder	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Áustria	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BÉLGICA	Flukiver Combi 50 und 75 mg/ml Suspension zum Eingeben für Schafe und Lämmer	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos, borregos
Áustria	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin Injektionslösung für Schafe	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Ovinos
Áustria	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin Pour on solution for cattle	Closantel Ivermectina	<i>Information not available</i>	<i>Informação não disponível</i>	<i>Informação não disponível</i>	<i>Informação não disponível</i>

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Áustria	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin Injektionslösung für Rinder	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Áustria	Novartis Animal Health GmbH Biochemiestr. 10 A-6250 Kundl ÁUSTRIA	Endex 19,5% - wässrige Suspension für Rinder	Triclabendazol Levamisol	120 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Áustria	Pfizer Corporation Áustria GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 A-1210 Wien ÁUSTRIA	Cydectin TriclaMox	Triclabendazol Moxidectina	50mg/ml 1mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos
Bélgica	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ REINO UNIDO	Animec Super Solution for Injection for Cattle	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Bélgica	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. IDA Business & Technology Park Loughrea, Co. Galway IRLANDA	Triclaben 10%	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Bélgica	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDA	Bimectin Plus 10/100 mg/ml	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Bélgica	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BÉLGICA	Flukiver 5%	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Bélgica	Merial Bélgica S.A. Boulevard Sylvain Dupuis 243 B-1070 Bruxelles BÉLGICA	Dovenix	Nitroxinil	250 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos
Bélgica	Merial Bélgica S.A. Boulevard Sylvain Dupuis 243 B-1070 Bruxelles BÉLGICA	Ivomec F	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Bélgica	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin Solution for Injection for Cattle	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Bélgica	Novartis Consumer Health B.V. Claudius Prinsenlaan 142 4818 CP Breda PAÍSES BAIXOS	Endex 19,5	Triclabendazol Levamisol	12 g/100ml 7,5 g/100 ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Bélgica	Virbac de Portugal Laboratórios LDA Rua Dionísio Saraiva, Lote 1, 1° Andar, Sala 2 2080-104 Almeirim PORTUGAL	Virbamec F	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Chipre	Vetagric Ltd 3 Othelou str. 2540 Dali Industrial Estate P.O.Box 17020 Nicosia CHIPRE	Ivomec Super injectable solution	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
República Checa	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. IDA Business & Technology Park Loughrea, Co. Galway IRLANDA	Triclaben 100 mg/ml perorální suspenze pro skot	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
República Checa	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANÇA	Ivomec Super solution for injection	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
República Checa	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin solution for injection for cattle	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
República Checa	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin injekční roztok pro ovce	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Ovinos
República Checa	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin 5mg/ml+200 mg/ml Pour on solution for cattle	Closantel Ivermectina	200 mg/ml 5 mg/ml	Unção contínua	unção contínua	Bovinos
Dinamarca	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDA	Bimectin Plus	Clorsulon Ivermectina	10 mg/ml 1 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Dinamarca	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki FINLÂNDIA	Cydectin TriclaMox	Triclabendazol Moxidectina	50 mg/ml 1 mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos
Dinamarca	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin Pour-On	Closantel Ivermectina	20 mg/ml 0.5 mg/ml	Unção contínua	<i>Informação não disponível</i>	Bovinos
Dinamarca	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki FINLÂNDIA	Cydectin TriclaMox	Triclabendazol Moxidectina	200 mg/ml 5 mg/ml	Solução oral	<i>Informação não disponível</i>	Bovinos
Finlândia	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki FINLÂNDIA	Cydectin Triclamox	Triclabendazol Moxidectina	5 mg/ml 200 mg/ml	Unção contínua	unção contínua	Bovinos
França	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDA	Fascicur 5%	Triclabendazol	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
França	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDA	Fascicur 10%	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
França	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDA	Cevamec D	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
França	Janssen-Cilag 1 Rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9 FRANÇA	Flukiver	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos
França	Janssen-Cilag 1 Rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9 FRANÇA	Seponver	Closantel	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
França	Janssen-Cilag 1 Rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9 FRANÇA	Supaverm	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
França	Janssen-Cilag 1 Rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9 FRANÇA	Douvigard	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos
França	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANÇA	DOVENIX	Nitroxinil	250 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
França	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANÇA	Ivomec D	Clorsulon Ivermectina	<i>Information not available</i>	Solução injetável	subcutânea	<i>Informação não disponível</i>
França	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Duotech	Closantel Oxfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
França	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectine Solution Injectable Pour Cattles	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
França	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectine Solution Injectable Pour Ovines	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Ovinos
França	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Vermax D	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos



Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
França	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Norofas Pour on	Closantel Ivermectina	200 mg/ml 5 mg/ml	Unção contínua	unção contínua	Bovinos
França	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANÇA	Fascinex 5%	Triclabendazol	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos, Caprinos
França	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANÇA	Fascinex 10%	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
França	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANÇA	Fascinex Premelange	Triclabendazol	200 mg/ml	Pré-mistura	oral	Bovinos
França	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANÇA	Parsifal Bovins	Triclabendazol Levamisol	120 mg/ml 63,5 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
França	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANÇA	Parsifal Ovinos	Triclabendazol Levamisol	50 mg/ml 32 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
França	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANÇA	Triclanil 5%	Triclabendazol	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
França	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANÇA	Triclanil 10%	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
França	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANÇA	Fascinex 100	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
França	Novartis Santé Animale 14 Boulevard Richelieu 92500 Rueil Malmaison FRANÇA	Fascinex 240	Triclabendazol	240 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
França	Pfizer Holding França 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANÇA	Cydectine Triclamox 1 mg/ml + 50 mg/ml Solution Buvable Pour Ovins	Triclabendazol Moxidectina	50 mg/ml 1 mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos
França	Pfizer Holding França 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANÇA	Cydectine Triclamox 5 mg/ml + 200 mg/ml Solution pour Pour-on pour Bovins	Triclabendazol Moxidectina	200 mg/ml 5 mg/ml	Unção contínua	unção contínua	Bovinos
França	Virbac de Portugal Laboratorios LDA Rua do Centro Empresarial Ed. 13, Quinta da Beloura 2710-693 Sintra PORTUGAL	Virbamec D Solution Injectable	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Alemanha	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell ALEMANHA	Endofluke 100 mg/ml orale Suspension	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, ovinos
Alemanha	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell ALEMANHA	Endofluke	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Alemanha	Bimeda Chemicals Export a Division of Cross Vetpharm Group, Ltd. Broomhill Road TALLAGHT DUBLIN 24 IRLANDA	Bimectin Fluke	Clorsulon Ivermectina	10 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Alemanha	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. IDA Business & Technology Park Loughrea, Co. Galway IRLANDA	Triclaben 10%	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 D-41470 Neuss ALEMANHA	Flukiver	Closantel	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, ovinos
Alemanha	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 D-41470 Neuss ALEMANHA	Flukiver Combi	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos, borregos
Alemanha	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin Pour-On	Closantel Ivermectina	200. mg/ml 5 mg/ml	Unção contínua	unção contínua	Bovinos
Alemanha	Novartis Tiergesundheit GmbH Zielstattstr. 40 D-81379 München ALEMANHA	Fasinex 10%	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Alemanha	Pfizer GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin ALEMANHA	Cydectin Triclamox 5 mg/ml	Triclabendazol Moxidectina	200 mg/ml 5 mg/ml	Unção contínua	unção contínua	Bovinos
Alemanha	Pfizer GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin ALEMANHA	Cydectin TriclaMox 1 mg/ml + 50 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schafe	Triclabendazol Moxidectina	50 mg/ml 1 mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos
Grécia	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BÉLGICA	Flukiver Combi	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos, Borregos
Grécia	New Vet 15 Fleming Street Maroussi 15123 GRÉCIA	Zivet	Closantel Oxfendazol	5 mg/ml 2,5 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Grécia	Pfizer Hellas AE Mesogeion 243 N.Psichiko 15451 GRÉCIA	Cydectin Triclamox	Triclabendazol Moxidectina	50 mg/ml 1 mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos
Grécia	Provet Aspropyrgos 19300, Attik GRÉCIA	Rafoxanide/Prov et	Rafoxanida	300 mg/tab	Comprimidos	oral	Ovinos
Hungria	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BÉLGICA	Flukiver 5 % injekció A.U.V.	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos
Hungria	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BÉLGICA	Flukiver Combi belsőleges szuszpenzió A.U.V.	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Hungria	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANÇA	Ivomec Super injekció A.U.V.	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Islândia	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BÉLGICA	Flukiver Combi vet	Closantel	50/75 mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos, Borregos
Irlanda	Biochem Ltd Pulleen Kanturk Co. Cork IRLANDA	Levafluke	Rafoxanida Levamisol	22.5 mg/ml 15 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Irlanda	C & H Generics Ltd c/o Michael McEvoy Seville House New Dock Street Galway IRLANDA	Chanectin Super	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDA	Chan Broad Spec	Rafoxanida Levamisol	22.5mg/ml 15 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDA	Rafazole Oral Suspension	Rafoxanida Levamisol	30 mg/ml 30 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDA	Ridafluke 3%	Rafoxanida	30 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos Ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDA	Animec Super	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDA	Levatum Super	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDA	Tribex 10% for cattle	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDA	Tribex 5% for Sheep	Triclabendazol	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDA	Triclaben 5% for Sheep	Triclabendazol	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Dublin Road Loughrea Co. Galway IRLANDA	Triclaben 10% for cattle	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Irlanda	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDA	Endofluke 10	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Irlanda	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDA	Fasifree 10%	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Irlanda	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDA	Bimectin Plus	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Irlanda	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDA	Mectaject Plus	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Irlanda	Interchem Irlanda Ltd Road M Unit 12 Tougher Business Park Newhall Naas Co. Kildare IRLANDA	Orafluke 10%	Rafoxanida Fenbendazol	100 mg/ml 100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Irlanda	Interchem Irlanda Ltd Road M Unit 12 Tougher Business Park Newhall Naas Co. Kildare IRLANDA	Orafluke 5%	Rafoxanida Fenbendazol	50 mg/ml 50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Irlanda	Intervet Irlanda Ltd Magna Drive Magne Business Park Citywest Road Dublin 24 Irlanda	Panafluke Oral Suspension	Rafoxanida Fenbendazol	45 mg/ml 30 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Irlanda	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG REINO UNIDO	Flukiver 5 Injection	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos
Irlanda	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG REINO UNIDO	Flukiver Combi Oral Suspension	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Irlanda	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG REINO UNIDO	Supaverm Oral Suspension	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Irlanda	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG REINO UNIDO	Flukiver Bovis	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Irlanda	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG REINO UNIDO	Flukiver 5% w/v Oral Suspension	Closantel	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos



Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Irlanda	Merial Animal Health Limited Sandringham House Sandringham Avenue, Harlow Business Park, Harlow CM19 5TG Essex REINO UNIDO	Ivomec super	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Irlanda	Merial Animal Health Limited Sandringham House Sandringham Avenue, Harlow Business Park, Harlow CM19 5TG Essex REINO UNIDO	Trodax 34%	Nitroxinil	340 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos
Irlanda	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin Pour on	Closantel Ivermectina	200 mg/ml 5 mg/ml	Unção contínua	unção contínua	Bovinos
Irlanda	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Irlanda	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Clover for cattle	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Irlanda	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin for sheep	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Ovinos
Irlanda	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closiver for sheep	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Ovinos
Irlanda	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Combifluke Oral Suspension for Sheep	Closantel Oxfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Irlanda	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Parafend Plus Oral Suspension for Sheep	Closantel Oxfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Irlanda	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Duotech Oral Suspension for Sheep	Closantel Oxfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Irlanda	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Endex 19.5%	Triclabendazol Levamisol	120 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Irlanda	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Endex 8.75%	Triclabendazol Levamisol	50 mg/ml 35 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Irlanda	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Fasinex 10%	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Irlanda	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Fasinex 10% for Sheep	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Irlanda	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Fasinex 5%	Triclabendazol	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Irlanda	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Fasinex 24%	Triclabendazol	240 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Irlanda	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Fasinex Super 19.5%	Triclabendazol Levamisol	120 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Irlanda	Pfizer Healthcare Irlanda 9 Riverwalk National Digit Park Citywest Business Campus Dublin 24 IRLANDA	Cydectin Triclamox	Triclabendazol Moxidectina	50 mg/ml 1 mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos
Irlanda	PharVet Ltd Station Road Bagenalstown Co. Carlow IRLANDA	Fenafluke 5%	Rafoxanida Fenbendazol	50 mg/ml 50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Irlanda	PharVet Ltd Station Road Bagenalstown Co. Carlow IRLANDA	Triazole	Rafoxanida Levamisol	22.5 mg/ml 15 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Irlanda	Quinn's Chemist Bridge Street Crossmolina Co. Mayo IRLANDA	Fluken worm	Rafoxanida Levamisol	22.5 mg/ml 15 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Irlanda	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan IRLANDA	CurafLuke 10%	Rafoxanida Fenbendazol	100 mg/ml 100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Irlanda	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan IRLANDA	CurafLuke 5%	Rafoxanida Fenbendazol	50 mg/ml 50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Irlanda	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan IRLANDA	Flukex 9%	Rafoxanida	90 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Irlanda	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan IRLANDA	Univet Multidose Fluke and Worm	Rafoxanida Levamisol	22.5 mg/ml 15 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Irlanda	Virbac S.A. Virbac 1, 1ère Avenue 2065 M - L.I.D., BP 27, 06516 Carros, Cedex FRANÇA	Virbamec super	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Itália	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDA	Maximec Plus	Clorsulon Ivermectina	<i>Information not available</i>	Solução injetável	<i>Informação não disponível</i>	Bovinos
Itália	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) ITÁLIA	Tolomec Plus	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Itália	Pfizer Italia s.r.l. Via Isonzo 71 LATINA ITÁLIA	Cydectin Triclamox	Triclabendazol Moxidectina	50 mg/ml 1 mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos
Itália	Intervet Production s.r.l. via Nettunense km 20,300 Aprilia (LT) ITÁLIA	Ranigel	Rafoxanida	75 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Itália	Intervet Production s.r.l. via Nettunense km 20300 Aprilia (LT) ITÁLIA	Ranigel	Rafoxanida	30 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Itália	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BÉLGICA	Flukiver	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	intramuscular	Bovinos
Itália	Janssen-Cilag S.p.A. Via M. Buonarroti 23 20093 Cologno Monzese (MI) ITÁLIA	Seponver	Closantel	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Itália	Janssen-Cilag S.p.A. Via M. Buonarroti 23 20093 Cologno Monzese (MI) ITÁLIA	Seponver Plus	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Itália	Merial Italia S.p.A. via Vittorio Pisani, 16 20100 Milano ITÁLIA	Ivomec Plus	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 1 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Itália	Norbrook Laboratories Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Duotech	Closantel Oxfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Itália	Norbrook Laboratories Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Ovinos
Itália	Norbrook Laboratories Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin Pour on	Closantel Ivermectina	<i>Information not available</i>	<i>Informação não disponível</i>	<i>Informação não disponível</i>	<i>Informação não disponível</i>
Itália	Pfizer Italia s.r.l. Via Isonzo 71 LATINA ITÁLIA	Cydectin Triclamox Pour on	Triclabendazol Moxidectina	<i>Information not available</i>	Unção contínua	unção contínua	Bovinos
Itália	Virbac de Portugal Laboratorios LDA Rua do Centro Empresarial Ed. 13, Quinta da Beloura 2710-693 Sintra PORTUGAL	Virbamec F	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Letónia	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANÇA	Ivomec Super solution for injection	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Lituânia	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANÇA	Ivomec Super solution for injection	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Luxemburgo	Merial Bélgica S.A. Boulevard Sylvain Dupuis 243 B-1070 Bruxelles BÉLGICA	Ivomec F	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Luxemburgo	Pfizer Animal Health S.A. rue Laid Burniat 1 1348 Luvain-la-Neuve BÉLGICA	Cydectin Triclamox	Triclabendazol Moxidectina	50 mg/ml 1 mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos
Noruega	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Duotech vet	Closantel Oxfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	suspensão oral	oral	Ovinos
Portugal	Esteve Farma LDA Av. Do Forte, 3 Edifício Suécia III, Piso 1 2794-044 Carnaxide PORTUGAL	Flukiver 50 mg/ml solução injectável para bovinos e ovinos	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos
Portugal	Esteve Farma LDA Av. Do Forte, 3 Edifício Suécia III, Piso 1 2794-044 Carnaxide PORTUGAL	SEPONVER PLUS (75 mg + 50 mg) suspensão oral para ovinos	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos



Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Portugal	Esteve Farma LDA Av. Do Forte, 3 Edifício Suécia III, Piso 1 2794-044 Carnaxide PORTUGAL	Flukiver 5% suspensão oral	Closantel	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Portugal	Merial Portuguesa Saúde Animal, Lda Av. Maria Lamas, Lt.19 - BL A - Piso 2 - Serra das Minas 2635-432 Rio de Mouro PORTUGAL	DOVENIX	Nitroxinil	250 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos
Portugal	Merial Portuguesa Saúde Animal, Lda Av. Maria Lamas, Lt.19 - BL A - Piso 2 - Serra das Minas 2635-432 Rio de Mouro PORTUGAL	IVOMECC F	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Portugal	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Duotech Suspensão	Closantel Oxfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Portugal	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin FF, solução injetável para bovinos	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Portugal	Virbac de Portugal Laboratórios LDA Rua Dionísio Saraiva, Lote 1, 1º Andar, Sala 2 2080-104 Almeirim PORTUGAL	Virbamecc F	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Roménia	Bomac Laboratories Limited Cnr Wiri Station Road & Hobill Ave P.O Box 76-369 Manukau City Auckland NOVA ZELÂNDIA	Clos-Atak	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	Intramuscular / subcutânea	Bovinos, Ovinos
Roménia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer PAÍSES BAIXOS	Ranigel	Rafoxanida	30 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Roménia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer PAÍSES BAIXOS	Fluxacur	Triclabendazol Abamectina	<i>Information not available</i>	Suspensão oral	oral	Bovinos Ovinos
Roménia	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BÉLGICA	Flukiver 5%	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Roménia	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BÉLGICA	Flukiver Combi	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Roménia	Kepto B.V. Maagdenburgstraat 38 7421 ZE Deventer PAÍSES BAIXOS	Kepromec Super	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Roménia	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANÇA	IVOMEC PLUS	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Roménia	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANÇA	DOVENIX	Nitroxinil	25 g/100ml	Solução injetável	solução injetável	Bovinos, Ovinos, Caprinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Roménia	Pasteur - Filiala Filipești SRL Str. Principala nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova ROMÉLIA	Evomec Plus	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Roménia	Pasteur - Filiala Filipești SRL Str. Principala nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova ROMÉLIA	Helmizol Plus	Clorsulon	120 mg/bolus	Bólus	oral	Bovinos
Roménia	S.C. Romvac Company s.a. Șos. Centurii, nr. 7 Voluntari ROMÉLIA	Fasciocid	Triclabendazol	100 mg/ml	Solução oral	oral	Bovinos, Ovinos
Roménia	S.C. Romvac Company s.a. Șos. Centurii, nr. 7 Voluntari ROMÉLIA	Romavermectina B1 1% Plus	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Roménia	Vanelli S.R.L. Iași-Tg. Frumos, km. 10 Iași ROMÉLIA	Ascacid Forte	Rafoxanida Albendazol	25 mg/ml 28 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Roménia	VIM Spectrum S.R.L. Sos. Sighisoarei nr.409 Tg. Mures ROMÉLIA	Distol	Triclabendazol Ivermectina	500 mg/tablet 10 mg/tablet	Comprimidos	oral	Ovinos, Caprinos
Eslováquia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. IDA Business & Technology Park Loughrea, Co. Galway IRLANDA	Triclaben 100 mg/ ml por.sus.ad us.vet.	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Eslováquia	Merial S.A.S. 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon FRANÇA	Ivomec Super inj. ad us.vet.	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Eslováquia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin inj. ad us.vet.	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Eslováquia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin injekčný roztok pre ovce	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Ovinos
Eslováquia	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin 5mg/ml+200 mg/ml Pour on solution for Cattle	Closantel Ivermectina	200 mg/ml 5 mg/ml	Unção contínua	unção contínua	Bovinos
Eslovénia	KRKA tovarna zdravil, d.d. Šmarješka cesta 6 8501 Novo Mesto ESLOVÉNIA	Fascoverm	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos
Eslovénia	KRKA tovarna zdravil, d.d. Šmarješka cesta 6 8501 Novo Mesto ESLOVÉNIA	FASCOVERM PLUS	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Espanha	C & H Generics Limited c/o Michael McEvoy & Co Seville House New Dock Street Galway IRLANDA	Chanectin	Ivermectina Clorsulon	<i>Information not available</i>	<i>Informação não disponível</i>	<i>Informação não disponível</i>	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Espanha	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ REINO UNIDO	Tribex 10% Suspension Oral Para Bovino	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Espanha	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ REINO UNIDO	Animec Plus Solución inyectable para bovino	Clorsulon Ivermectina	<i>Information not available</i>	<i>Informação não disponível</i>	<i>Informação não disponível</i>	<i>Informação não disponível</i>
Espanha	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ REINO UNIDO	Tribex 5% Solución Oral Para Ovino	Triclabendazol	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Espanha	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. IDA Business & Technology Park Loughrea, Co. Galway IRLANDA	Alverin Plus solution for injection for cattle	Clorsulon Ivermectina	<i>Information not available</i>	<i>Informação não disponível</i>	<i>Informação não disponível</i>	<i>Informação não disponível</i>
Espanha	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDA	Bimectin Plus	Clorsulon Ivermectina	<i>Information not available</i>	<i>Informação não disponível</i>	<i>Informação não disponível</i>	<i>Informação não disponível</i>
Espanha	Diana S.A.E. Ctra Barcelona-Ripoll, PK 17 08150 Parets Del Valles, Barcelona ESPANHA	Vermifor Ecto	Closantel	5 g/100 ml	Solução injetável	intramuscular / subcutânea /	Bovinos, Ovinos
Espanha	FATRO Iberica, S.L. C/ Constitución 1, Planta Baja 3 08960 Sant Just Desvern Barcelona ESPANHA	Fugosantel	Closantel	5 g/100 ml	Solução injetável	intramuscular / subcutânea	Bovinos, Ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Espanha	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) ESPANHA	Rolenol	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	intramuscular / subcutânea	Bovinos, Ovinos
Espanha	Laboratorios Cenavisa, s.a. Cami Pedro Estela, S/N 43205 Reus (Tarragona) ESPANHA	Telcen	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	intramuscular / subcutânea	Bovinos, Ovinos
Espanha	Laboratorios Dr. Esteve S.A. Avda. Mare de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona ESPANHA	Flukiver	Closantel	5 g/100 ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos
Espanha	Laboratorios Dr. Esteve S.A. Avda. Mare de Déu de Montserrat 221 08041 Barcelona ESPANHA	Seponver Plus	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Espanha	Laboratorios e Industrias IVEN S.A. C/ Luis I 56 Pol. Ind. De Vallecas Madrid ESPANHA	Endoectiven	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	intramuscular / subcutânea	Bovinos, Ovinos
Espanha	Laboratorios Hipra S.A. Avda. La Selva 135 17170 Amer (Gerona) ESPANHA	Leclosan	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	intramuscular / subcutânea	Bovinos, Ovinos
Espanha	Laboratorios Ovejero, S.A. Ctra León - Vilecha, 30 24192 León ESPANHA	Distomicide	Nitroxinil	25 g/100ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Espanha	Merial Laboratorios S.A. C/ Tarragona n.161 Locales D/E 08014 Barcelona ESPAÑA	Dovenix	Nitroxinil	25 g/100ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos
Espanha	Merial Laboratorios S.A. C/ Tarragona n.161 Locales D/E 08014 Barcelona ESPAÑA	Ivomec F	Clorsulon	100 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Espanha	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin pour-on	Closantel Ivermectina	<i>Information not available</i>	<i>Informação não disponível</i>	unção contínua	Bovinos
Espanha	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Duotech suspensión oral	Closantel Oxfendazol	50 mg/ml 25 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Espanha	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin Solucion Inyectable para Bovino	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Espanha	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin Solucion Injectable para Ovino	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Ovinos
Espanha	Novartis Sanidad Animal S.L. C/ De La Marina 206 08013 Barcelona ESPAÑA	Endex 19,5%	Triclabendazol	12 g/100 ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Espanha	Novartis Sanidad Animal S.L. C/ De La Marina 206 08013 Barcelona ESPAÑA	Fasinex 10% Bovino	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Espanha	Novartis Sanidad Animal S.L. C/ De La Marina 206 08013 Barcelona ESPAÑA	Fasinex 5% Ovino	Triclabendazol	5 g/100 ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Espanha	Novartis Sanidad Animal S.L. C/ De La Marina 206 08013 Barcelona ESPAÑA	Endex 8,57%	Triclabendazol Levamisol	5 g/100 ml 3,75 g/100 ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Espanha	Novartis Sanidad Animal S.L. C/ De La Marina 206 08013 Barcelona ESPAÑA	Fasinex 10% Ovino	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Espanha	Pfizer S.L. Avenida de Europa 20 B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas Madrid ESPAÑA	Cydectin Triclamox 5 Mg/MI + 200 Mg/MI Pour On Solution For Cattle	Triclabendazol Moxidectina	<i>Information not available</i>	<i>Informação não disponível</i>	<i>Informação não disponível</i>	<i>Informação não disponível</i>



Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Espanha	Pfizer S.L. Avenida de Europa 20 B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas Madrid ESPANHA	Cydectin Triclamox 1 mg/ml + 50 mg/ml Solución Oral Para Ovino	Triclabendazol Moxidectina	50 mg/ml 1 mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos
Espanha	S.P. Veterinaria S.A. Ctra Reus a Vinyols Km.4,1 43330 Riudoms (Tarragona) ESPANHA	Endoex Inyectable	Closantel	5 g/100ml	Solução injetável	intramuscular / subcutânea	Bovinos, Ovinos
Espanha	S.P. Veterinaria S.A. Ctra Reus a Vinyols Km.4,1 43330 Riudoms (Tarragona) ESPANHA	Endoex Oral	Closantel	5 g/100 ml	Solução oral	oral	Bovinos, Ovinos
Espanha	Virbac de Portugal Laboratórios LDA Rua Dionísio Saraiva, Lote 1, 1º Andar, Sala 2 2080-104 Almeirim PORTUGAL	Virbamec F	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Suécia	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 00330 Helsinki FINLÂNDIA	Moxidectin/ Triklabendazol Fort Dodge	Triclabendazol Moxidectina	50 mg/ml 1 mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos
Países Baixos	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ REINO UNIDO	Tribex 5% orale suspensie voor schapen	Triclabendazol	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Países Baixos	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ REINO UNIDO	Tribex 10% orale suspensie voor rundvee	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Países Baixos	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BÉLGICA	Flukiver 50 mg/ml, oplossing voor injectie	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Países Baixos	Janssen Pharmaceutica N.V. 30 Turnhoutseweg B-2340 Beerse BÉLGICA	Flukiver combi orale suspensie voor schapen en lammeren	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos, Borregos
Países Baixos	Merial B.V. Kleermakersstraat 10 1191 JL Velsbroek PAÍSES BAIXOS	Ivomec Plus	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	oral	Bovinos
Países Baixos	Novartis Consumer Health B.V. Claudius Prinsenlaan 142 4818 CP Breda PAÍSES BAIXOS	Endex 19.5 %	Triclabendazol Levamisol	120 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Países Baixos	Novartis Consumer Health B.V. Claudius Prinsenlaan 142 4818 CP Breda PAÍSES BAIXOS	Endex 8.75%	Triclabendazol Levamisol	50 mg/ml 37,5 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Países Baixos	Novartis Consumer Health B.V. Claudius Prinsenlaan 142 4818 CP Breda PAÍSES BAIXOS	Fasinex 10%	Triclabendazol	10 g/100ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Países Baixos	Novartis Consumer Health B.V. Claudius Prinsenlaan 142 4818 CP Breda PAÍSES BAIXOS	Fasinex 5%	Triclabendazol	5 g/100ml	Suspensão oral	oral	Ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Países Baixos	Pfizer Animal Health B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel PAÍSES BAIXOS	Cydectin Triclamox 1 mg/ml + 50 mg/ml orale oplossing voor schapen	Triclabendazol Moxidectina	50 mg/ml 1 mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos
Países Baixos	Schippers Europe B.V. Rond Deel 12 5531 AH Bladel PAÍSES BAIXOS	Endex	Triclabendazol Levamisol	50 mg/ml 37,5 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Países Baixos	Virbac de Portugal Laboratorios LDA Rua do Centro Empresarial Ed. 13, Quinta da Beloura 2710-693 Sintra PORTUGAL	Virbamec F. oplossing voor injectie	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Países Baixos	Wirtz Farma B.V. Leijsendwarsstraat 26 4901 PG, Oosterhout PAÍSES BAIXOS	Endex Suspensie	Triclabendazol Levamisol	50 mg/ml 37,5 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Países Baixos	Wirtz Farma B.V. Leijsendwarsstraat 26 4901 PG, Oosterhout PAÍSES BAIXOS	Fasinex 5%	Triclabendazol	5 g/100ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Países Baixos	Wirtz Farma B.V. Leijsendwarsstraat 26 4901 PG, Oosterhout PAÍSES BAIXOS	Fasinex 10%	Triclabendazol	10 g/100ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Reino Unido	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ REINO UNIDO	Alverin Plus Solution for Injection for Cattle	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Reino Unido	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ REINO UNIDO	Animec Super Solution for Injection for Cattle	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Reino Unido	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ REINO UNIDO	Tribex 5% Oral Suspension for Sheep	Triclabendazol	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Reino Unido	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ REINO UNIDO	Tribex 10% Oral Suspension for Cattle	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Reino Unido	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ REINO UNIDO	Triclacert 5% Oral Suspension for Sheep	Triclabendazol	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Reino Unido	Chanelle Animal Health Limited 7 Rodney Street Liverpool L1 9HZ REINO UNIDO	Triclacert 10% Oral Suspension for Cattle	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Reino Unido	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDA	Bimectin Plus Solution for Injection for Cattle	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Reino Unido	Cross Vet Pharm Group Ltd Broomhill Road Tallaght Dublin 24 IRLANDA	Endofluke 100 mg/ml Oral Suspension	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Reino Unido	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG REINO UNIDO	Flukiver 5% w/v Oral Suspension	Closantel	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Reino Unido	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG REINO UNIDO	Flukiver Bovis 50 mg/ml Solution for Injection	Closantel	50 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Reino Unido	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG REINO UNIDO	Mebadown Super Oral Suspension	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos, Borregos
Reino Unido	Janssen-Cilag Ltd 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG REINO UNIDO	Supaverm Oral Suspension	Closantel Mebendazol	50 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Reino Unido	Merial Animal Health Limited Sandringham House Sandringham Avenue, Harlow Business Park, Harlow CM19 5TG Essex REINO UNIDO	Ivomec Super Injection for Cattle	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Reino Unido	Merial Animal Health Limited Sandringham House Sandringham Avenue, Harlow Business Park, Harlow CM19 5TG Essex REINO UNIDO	Trodax 34% w/v Solution for Injection	Nitroxinil	340 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos, Ovinos
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin Pour-on Solution for Cattle	Closantel Ivermectina	200 mg/ml 5 mg/ml	Unção contínua	unção contínua	Bovinos
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin Solution for Injection	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closamectin Solution for Injection for Sheep	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Ovinos
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closerver Pour-on Solution for Cattle	Closantel Ivermectina	200 mg/ml 5 mg/ml	Unção contínua	unção contínua	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closiver Solution for Injection for Cattle	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closiver Solution for Injection for Sheep	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Ovinos
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Closivet Solution for Injection for Cattle	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Norofas Pour-On	Closantel Ivermectina	200 mg/ml 5 mg/ml	Unção contínua	unção contínua	Bovinos
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Norofas Solution for Injection	Closantel Ivermectina	125 mg/ml 5 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Reino Unido	Norbrook Laboratories Ltd Station Works Camlough Road Newry, County Down BT35 6JP Northern Ireland REINO UNIDO	Triclafas Drench 5% w/v Oral Suspension	Triclabendazol	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Reino Unido	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Combinex Cattle Oral Suspension	Triclabendazol Levamisol	120 mg/ml 75 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Reino Unido	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Combinex Oral Suspension	Triclabendazol Levamisol	50 mg/ml 37,5 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Reino Unido	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Fasimec Duo S 0.1%/5% Oral Suspension for Sheep	Triclabendazol Ivermectina	50 mg/ml 1 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos



Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Reino Unido	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Fasinex 5% w/v Oral Suspension	Triclabendazol	50 mg/ml	Suspensão oral	oral	Ovinos
Reino Unido	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Fasinex 10% Oral Suspension for Cattle	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Reino Unido	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Fasinex 100 10%(w/v) Oral Suspension for Cattle and Sheep	Triclabendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos, Ovinos
Reino Unido	Novartis Animal Health Reino Unido Limited Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR REINO UNIDO	Fasinex 240, 24% w/v Oral Suspension for Cattle	Triclabendazol	240 mg/ml	Suspensão oral	oral	Bovinos
Reino Unido	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ REINO UNIDO	Cydectin TriclaMox 1 mg/ml + 50 mg/ml Oral Solution for Sheep	Triclabendazol Moxidectina	50 mg/ml 1 mg/ml	Solução oral	oral	Ovinos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Reino Unido	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ REINO UNIDO	Cydectin TriclaMox 5 mg/ml + 200 mg/ml Pour-on Solution for Cattle	Triclabendazol Moxidectina	200 mg/ml 5 mg/ml	Unção contínua	<i>Informação não disponível</i>	Bovinos
Reino Unido	Virbac de Portugal Laboratórios LDA Rua Dionísio Saraiva, Lote 1, 1º Andar, Sala 2 2080-104 Almeirim PORTUGAL	Supremadex Solution for Injection	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos
Reino Unido	Virbac Ltd Woolpit Business Park Windmill Avenue Woolpit Bury St Edmunds Suffolk IP30 9UP REINO UNIDO	Virbamec Super Solution for Injection	Clorsulon Ivermectina	100 mg/ml 10 mg/ml	Solução injetável	subcutânea	Bovinos

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos Resumos das Características do Medicamento e dos Folhetos Informativos**

# **Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários contendo substâncias ativas pertencentes à classe dos fasciolícidias para os quais não foram estabelecidos limites máximos de resíduos no leite e que se destinam a ser utilizados em ruminantes produtores de leite para consumo humano (ver Anexo I)**

## **1. Introdução**

As substâncias fasciolícidias são antelmínticos que se mostram ativos contra parasitas pertencentes à classe dos trematodes. A *Fasciola hepatica* (nome comum: trematode hepático) é o agente causador da fasciolíase, uma das doenças mais importantes em termos económicos, entre as que são causadas por helmintos e afetam o gado a nível mundial. Os trematodes, tanto imaturos como maduros, são prejudiciais para as espécies-alvo, e cada fasciolícidia tem uma eficácia variável contra as diferentes idades do trematode.

O controlo do trematode hepático é assegurado principalmente através do tratamento com medicamentos veterinários contendo substâncias fasciolícidias, em conjunto com as medidas necessárias a nível da criação dos animais (por exemplo, não pastar em campos de terras baixas ou húmidas na proximidade de lagos e ribeiros).

Em 14 de fevereiro de 2011, a Comissão Europeia iniciou um procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE, com a última redação que lhe foi dada, para todos os medicamentos veterinários contendo substâncias ativas pertencentes à classe dos fasciolícidias para os quais não foram estabelecidos LMR no leite e que se destinam a ser utilizados em todos os ruminantes produtores de leite para consumo humano. Devido à ausência de um LMR relativo ao leite, estes medicamentos não estão autorizados para utilização em animais em fase de lactação. Têm sido utilizados durante o período seco com diferentes medidas de precaução, incluindo intervalos de segurança antes do parto. Por conseguinte, foi solicitado ao CVMP que desse o seu parecer sobre se são necessárias medidas para garantir que a utilização, durante o período sem lactação, de medicamentos veterinários contendo substâncias fasciolícidias para os quais não foi estabelecido um LMR no leite, não levaria ao surgimento de resíduos no leite que, combinados com os resíduos destas substâncias fasciolícidias derivados de outros alimentos, resultariam numa exposição do consumidor superior à dose diária admissível (DDA). Foi ainda solicitado ao Comité uma recomendação sobre se as respetivas Autorizações de Introdução no Mercado deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

## **2. Discussão**

As substâncias fasciolícidias para as quais não foi estabelecido um LMR no leite e que estão incluídas como substâncias ativas em medicamentos veterinários autorizados nos Estados-Membros (UE/EEE) são clorsulon, closantel, nitroxinil, rafoxanida e triclabendazol. O CVMP recolheu informações junto das autoridades nacionais competentes relativamente aos medicamentos veterinários contendo estas substâncias. Isto levou à identificação de 251 medicamentos. Destes 251 medicamentos veterinários, 96 contêm uma das substâncias supramencionadas como uma substância ativa única e os restantes 155 são medicamentos de associação que contêm uma segunda substância ativa não fasciolícidia. Para estabelecer a adequação global da informação do medicamento relativamente ao uso em animais destinados à produção de leite, seria necessário ter em consideração a segunda substância ativa. Na

medida em que o âmbito da consulta se restringiu apenas às substâncias fasciolícidas, a segunda substância ativa nos medicamentos de associação não foi avaliada.

### **Abordagem seguida pelo CVMP**

Para determinar se os resíduos no leite resultariam numa exposição global aos resíduos superior à DDA, é necessário saber quanto da DDA restará para acomodar os resíduos presentes no leite (ou seja, qual a parte da DDA que ainda resta depois de se ter em conta os resíduos presentes noutros produtos alimentares) e a concentração de resíduos no leite em pontos temporais relevantes.

Sempre que estiverem disponíveis dados adequados sobre os resíduos no leite, esses dados são utilizados para calcular o período de tempo necessário entre a administração do fármaco e o parto para garantir que os resíduos no leite não resultam numa exposição total do consumidor aos resíduos superior à DDA.

Contudo, constatou-se que, em muitos casos, não existem disponíveis dados adequados sobre a depleção de resíduos no leite de animais produtores de leite tratados durante o período sem lactação. O Comité concordou que, nesses casos (e sempre que possível), as concentrações no leite podem ser estimadas por extrapolação a partir das concentrações plasmáticas. Isto pode ser feito utilizando relações leite/plasma, derivadas de forma empírica ou, em princípio, utilizando dados farmacocinéticos adequados (tal como descrito por Rasmussen, 1966<sup>1</sup>). O Comité sublinhou que, ainda que possa constituir uma ferramenta útil para a estimativa dos níveis de resíduos no leite na ausência de dados sobre o leite, a abordagem não seria aceitável para o estabelecimento dos valores de LMR.

Os dados relativos aos resíduos no leite e plasma são avaliados utilizando as abordagens descritas na Nota de orientação do CVMP relativa à determinação dos intervalos de segurança para o leite (EMEA/CVMP/473/98-FINAL), utilizando a abordagem do período de tempo até à concentração segura (TTSC - *time to safe concentration*), sempre que possível (ou seja, quando os resíduos em todos os animais descem para um nível inferior ao nível considerado seguro dentro do período de tempo para o qual existem dados disponíveis) e utilizando a abordagem da concentração segura para regressão linear (SCLR - *safe concentration for linear regression*) quando o método TTSC não é adequado (ou seja, quando é necessário extrapolar a partir dos dados disponíveis para determinar o ponto temporal no qual os resíduos descem para um nível inferior ao nível considerado seguro). Sabe-se que a orientação se refere aos métodos para o estabelecimento dos intervalos de segurança para o leite. Contudo, na medida em que o tipo de dados a serem avaliados nesta consulta é semelhante aos dados tipicamente avaliados para o estabelecimento de intervalos de segurança, a utilização dessas abordagens é considerada adequada aqui. Nesses casos, quando não existirem disponíveis informações adequadas relativas aos níveis de resíduos no leite ou plasma, pode adotar-se uma abordagem farmacocinética mais rigorosa para calcular o tempo necessário para permitir a eliminação de uma quantidade suficiente de resíduos, para garantir que a quantidade de resíduos restantes no organismo do animal é tal que, se todos os resíduos restantes estivessem presentes em 1,5 l de leite<sup>2</sup>, a exposição global do consumidor aos resíduos (incluindo os resíduos presentes noutros produtos alimentares) não seria superior à DDA. Na parte restante do presente parecer, este é descrito como “o tempo necessário para garantir uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite”. Apesar de ter sido considerada conservadora, na ausência de dados relevantes alternativos, esta abordagem fornece um meio para estimar um ponto temporal no qual os resíduos no leite podem ser considerados seguros.

---

<sup>1</sup> Rasmussen, F. (1966) Studies on the mammary excretion and absorption of drugs. Thesis. Carl Fr. Mortensen, Copenhagen 1966.

<sup>2</sup> Consumo diário estimado de acordo com o cabaz alimentar padrão para o cálculo da ingestão diária teórica máxima de resíduos e cálculo dos limites máximos de resíduos.

A avaliação apresentada de forma pormenorizada no presente parecer tenta abordar a questão levantada pela Comissão Europeia com base nos dados disponíveis. Contudo, é necessário sublinhar que estes dados são limitados, sendo muito poucos os estudos que abordam especificamente a depleção dos resíduos de substâncias relevantes em bovinos/ovinos/caprinos no período seco. A quantidade e a qualidade dos dados disponíveis não são comparáveis com aquelas que, habitualmente, estariam na base do estabelecimento dos LMR ou intervalos de segurança e, como resultado, as recomendações feitas são gerais e de natureza conservadora, não sendo específicas de um medicamento – não é feita qualquer distinção para que sejam tidas em conta as diferenças a nível das formulações ou posologias ou ainda as diferenças a nível das dosagens. Pressupõe-se que as recomendações são suficientemente prudentes para ultrapassar eventuais preocupações relacionadas com estas questões. Ainda que a natureza geral das recomendações tenha as suas limitações, a abordagem empregue pretende assegurar uma utilização pragmática dos recursos limitados.

### **Previsão dos níveis de resíduos no leite com base em dados relativos ao plasma**

Na maioria dos casos, a transferência de substâncias do plasma sanguíneo para o leite (e vice-versa) é regida pela difusão simples através do epitélio da glândula mamária (Rasmussen, 1966); só raramente é que o transporte ativo foi referido (Ito e Lee, 2003)<sup>3</sup>. Isto implica que, de um modo geral, a relação entre a concentração de um fármaco no plasma e a concentração no leite se manterão constantes ao longo do tempo. A relação leite/plasma no caso de uma substância pode ser estabelecida com base em dados empíricos (ou seja, níveis medidos da substância no plasma e no leite em pontos temporais iguais). Caso esses dados não estejam disponíveis, a relação leite/plasma pode, em princípio, ser calculada com base na pKa, ou seja, o grau de solubilidade em lípidos (ou seja, as concentrações relativas do fármaco livre ionizado e não ionizado), o grau de ligação às proteínas no plasma e no leite, e pressupondo os valores de pH padrão para o plasma e para o leite (Rasmussen, 1966).

### **Cálculo do tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite**

Como a taxa de eliminação é igual para todos os compartimentos do organismo durante a fase terminal da eliminação, o tempo necessário para eliminar um fármaco do organismo pode ser estimado aplicando a semivida de eliminação terminal para a substância ao número total de moléculas administradas. Para calcular o número total de moléculas administradas, são necessárias as seguintes informações: a dose de tratamento total administrada ao animal, o peso corporal do animal, o peso molar da substância farmacológica e o número de Avogadro.

A equação seguinte descreve o processo de eliminação na fase terminal:

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

Em que D é o número de moléculas.

A equação pode ser convertida para determinar o tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos no organismo equivalente à parte da DDA disponível para acomodar resíduos em 1,5 l de leite (tendo em conta a exposição teórica máxima aos resíduos calculada a partir dos LMR existentes relativos aos tecidos):

$$T = \frac{\ln\left(\left(\frac{\text{dose} \times \text{duração}}{1000}\right) \times pc \times \frac{A}{M}\right) - \ln(B) \times 1,44 \times t_{1/2}}{24} \quad \text{equação 2}$$

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

Em que T = tempo (dias), dose = dose total (g/kg pc/dia), duração = duração do tratamento (dias), pc = peso corporal (kg), A = número de Avogadro =  $6,0 \times 10^{23}$ , M = massa molar (g/mol),  $t_{1/2}$  = semivida de eliminação terminal (h), e na qual

$$B = \left( \frac{\text{quant. seg. em } \mu\text{g}}{M} \right) \times A \times 10^{-6} \quad \text{equação 3}$$

Em que M = massa molar (g/mol), A = número de Avogadro =  $6,0 \times 10^{23}$

O resultado da equação 2 é sempre arredondado para um número inteiro de dias.

### **Consideração de períodos de tempo realistas e seguros**

Ao fazer recomendações relativas a períodos de tempo seguros a aplicar entre a administração de um medicamento e a extração de leite para consumo humano, será também tida em conta a necessidade de assegurar a compatibilidade com as práticas normais de criação animal.

### **Clorsulon**

#### **Dados disponíveis**

Estudo 1. Foi fornecido um estudo farmacocinético no qual se procedeu à administração de clorsulon a 5 vacas lactantes por meio de uma injeção subcutânea única. Foram registados os níveis de clorsulon no plasma e leite.

Estudo 2. Foi fornecido um estudo sobre a depleção de resíduos nos tecidos, incluindo dados sobre os níveis de clorsulon no plasma, no qual se procedeu à administração de clorsulon a quarenta bovinos por meio de injeções subcutâneas únicas de 2 mg/kg pc. Os níveis de clorsulon no plasma foram monitorizados durante até 35 dias após a administração (conformidade com as BPL).

#### **Definição de uma concentração segura para o clorsulon no leite - bovinos**

Não existiam disponíveis dados radiomarcados para utilizar na determinação de um resíduo marcador adequado para uso no leite e no qual basear uma relação marcador/resíduos totais. Contudo, como o clorsulon foi estabelecido como o resíduo marcador em tecidos bovinos (Relatório de Resumo do CVMP, 2008) e como o composto precursor foi identificado em leite de bovino numa série de estudos, o clorsulon foi também considerado como sendo um resíduo marcador adequado para utilização no leite. Dado que o metabolismo do clorsulon no leite não foi caracterizado, qualquer estimativa de uma relação marcador/resíduos totais deve ser de natureza conservadora. Por conseguinte, considerou-se adequado aplicar ao leite a relação marcador/resíduos totais de 0,4, estabelecida para o músculo de bovino, dado que esta representava a relação marcador/resíduos totais mais conservadora estabelecida para os tecidos de bovino (as relações marcador/resíduos totais no fígado e no rim foram de 0,55 e 0,75, respetivamente – não foi estabelecida qualquer relação marcador/resíduos totais para a gordura).

Os LMR estabelecidos relativamente ao músculo, gordura, fígado e rim conduziram a uma ingestão diária teórica máxima de resíduos equivalente a 48 % da DDA (CVMP, 2008). Os restantes 52 % da DDA correspondem a 62  $\mu\text{g}$  de resíduos de clorsulon. Pressupondo um consumo de 1,5 litros de leite por dia e uma relação marcador/resíduos totais de 0,4, concluiu-se que a concentração do clorsulon no leite que pode ser considerada segura é de 16  $\mu\text{g/l}$ .

#### **Resíduos do clorsulon no leite após a administração subcutânea - bovinos**

Não existem disponíveis dados sobre os resíduos presentes no leite após o tratamento de animais destinados à produção de leite com o clorsulon no período seco. Contudo, com base nos resultados do estudo 1 acima descrito, obteve-se uma relação leite/plasma de 0,3 para o clorsulon. Com base neste

valor, estimou-se que o nível seguro no leite (16 µg/l) ocorreria quando a concentração plasmática de clorsulon fosse de 53 µg/l. Utilizando este valor e as concentrações plasmáticas do clorsulon registadas no estudo 2 acima indicado, calculou-se o tempo necessário para a depleção dos resíduos até se obter uma concentração segura. O ponto temporal no qual o percentil 95 da população tratada teria concentrações plasmáticas de clorsulon inferiores a 53 µg/l com intervalo de confiança de 95 % foi calculado, utilizando o método TTSC (período de tempo até à concentração segura), como correspondendo a 12 dias.

Contudo, os medicamentos veterinários contendo clorsulon administrados por via subcutânea autorizados nos Estados-Membros (UE/EEE) são todos medicamentos de associação contendo ivermectina como segunda substância ativa. A ivermectina também não tem um LMR relativo ao leite. Apesar de 12 dias terem sido considerados suficientes para permitir a depleção de resíduos de clorsulon até uma concentração segura, como a ivermectina não estava incluída no âmbito da presente consulta, não tendo, por conseguinte, sido avaliada, não foi possível concluir se 12 dias permitiriam também a depleção dos resíduos de ivermectina para níveis seguros.

### **Resíduos do clorsulon no leite após a administração oral - bovinos**

Não existiam disponíveis dados sobre os resíduos no leite após uma administração oral e não existiam disponíveis dados que permitissem a extrapolação das concentrações de resíduos a partir das concentrações plasmáticas após uma utilização por via oral. Além disso, também não estavam disponíveis os dados farmacocinéticos (semivida de eliminação terminal) necessários para calcular o tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite.

Contudo, vale a pena notar que, no caso de todas as substâncias e vias relativamente às quais foram disponibilizados dados no âmbito desta consulta, os níveis de resíduos no leite são sempre considerados como tendo sofrido uma depleção para um nível seguro ao fim de um ano após a administração da substância. Por conseguinte, um período de um ano é considerado como representando um valor predefinido conservador que pode ser utilizado quando não existem dados específicos relativos à substância/via. Ainda que este período de um ano seja nitidamente mais longo do que o período de 12 dias estabelecido para o clorsulon administrado por via subcutânea, vale a pena notar que a única forma farmacêutica por administração oral identificada contendo clorsulon como uma substância ativa única é um bólus, para o qual o valor conservador predefinido é considerado adequado.

Por conseguinte, considera-se que a única utilização aceitável do clorsulon em bovinos destinados à produção de leite para consumo humano implicaria a administração a animais jovens antes da primeira gestação e pelo menos 1 ano antes do primeiro parto.

## **Closantel**

### **Dados disponíveis**

Estudo 1. O estudo de depleção de resíduos após uma administração oral única de 10 mg/kg pc de closantel a 11 vacas prenhes 40 a 45 dias antes do parto previsto. Os níveis do closantel no leite foram medidos até 84 dias após o tratamento (BPC para a fase animal e BPL para a fase analítica).

Estudo 2. Estudo farmacocinético no qual 5 novilhas e 4 novilhos receberam uma dose única (oral) de 10 mg/kg pc de closantel marcado por <sup>14</sup>C por intubação para o rúmen. Os níveis de radioatividade e closantel no plasma foram monitorizados durante até 42 dias após a administração (não conformidade com as BPL).



Estudo 3. Estudo farmacocinético no qual 16 bovinos do sexo masculino receberam injeções subcutâneas únicas de uma de duas formulações de closantel, em doses de 5 mg/kg pc. Os níveis de closantel no plasma foram monitorizados durante até 1488 horas após a administração (estudo BPL).

Estudo 4. Estudo farmacocinético no qual 4 bovinos do sexo masculino e 4 bovinos do sexo feminino receberam uma única dose por unção contínua de 20 mg/kg pc de closantel. As concentrações de closantel no plasma foram monitorizadas durante até 1848 horas após a administração (estudo BPL).

Estudo 5. Foram notificadas as concentrações de closantel no plasma e no leite em bovinos após uma dose intramuscular única.

Estudo 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.

### **Definição de uma concentração segura para o closantel no leite - bovinos**

Não estão disponíveis dados relativos aos resíduos no leite que permitam a determinação empírica de um resíduo marcador e de uma relação marcador/resíduos totais no leite. Contudo, como o closantel foi estabelecido como o resíduo marcador em tecidos bovinos (Relatório de Resumo do CVMP, 1996) e como se sabe que a substância é sujeita apenas a um metabolismo limitado *in vivo*, o closantel foi também considerado um resíduo marcador adequado para utilização no leite. Na ausência de dados relativos ao leite, qualquer estimativa de uma relação marcador/resíduos totais deve ser adequadamente conservadora. Por conseguinte, considerou-se adequado aplicar ao leite a relação marcador/resíduos totais de 0,7, estabelecida para a gordura bovina, dado que o leite tem um teor elevado em gordura e uma atividade metabólica limitada (as relações marcador/resíduos totais estabelecidas para fígado, rim e músculo de bovino são de 0,10, 0,80 e 1,00, respetivamente).

Os LMR estabelecidos relativamente ao músculo, gordura, fígado e rim conduziram a uma ingestão diária teórica máxima de resíduos equivalente a 94,4 % da DDA. Os restantes 5,6 % da DDA correspondem a 100 µg de resíduos de closantel. Pressupondo um consumo de 1,5 litros de leite por dia e uma relação marcador/resíduos totais de 0,7, concluiu-se que a concentração de closantel no leite que pode ser considerada segura é de 45 µg/l.

### **Resíduos do closantel no leite após a administração oral - bovinos**

O estudo da depleção de resíduos por administração oral (estudo 1 supra) demonstrou que o leite de animais tratados durante o período seco, entre 45 e 56 dias antes do parto, pode conter concentrações de closantel superiores a 45 µg/l. Tal pode resultar numa exposição do consumidor a resíduos do closantel superior à DDA. Os dados não mostraram uma relação clara entre a duração do período seco e os níveis do closantel no leite desde a primeira extração do leite e, conseqüentemente, não foi possível utilizá-los para determinar um ponto temporal no qual a administração pudesse ser considerada segura para o consumidor.

Contudo, foi demonstrado que os perfis de depleção do closantel são semelhantes no leite e no plasma, com uma relação leite/plasma de 0,02 (estudo 5 supra). Com base nisto, estimou-se que o nível seguro no leite (45 µg/l) ocorreria quando a concentração plasmática do closantel fosse de 2250 µg/l. Existem disponíveis dados relativos aos níveis do closantel no plasma após a administração oral (estudo 2 supra) na dose recomendada. A utilização da regressão linear para extrapolar a partir destes dados sugere que o tratamento teria de ocorrer 136 dias (ou seja, 20 semanas) antes do parto (ou seja, durante a primeira metade do período de gestação), por forma a assegurar que os níveis de closantel no leite desde a primeira extração do leite fossem inferiores a 45 µg/l. Esta análise utilizou o método SCLR (concentrações seguras baseadas na regressão linear). Constatou-se que, na prática, o período seco é, regra geral, substancialmente mais curto do que 20 semanas.

Concluiu-se que o closantel administrado por via oral não deve ser utilizado durante o período seco. Contudo, o tratamento de novilhas com closantel administrado por via oral pode ser considerado seguro desde que ocorra dentro da primeira metade do período de gestação.

#### **Resíduos do closantel no leite após a administração subcutânea - bovinos**

Não existem disponíveis dados relativos aos resíduos no leite após a administração subcutânea do closantel a animais destinados à produção de leite, no período seco. Contudo, existem disponíveis dados relativos aos níveis do closantel no plasma após a administração subcutânea (estudo 3) e, tal como indicado acima, o nível do closantel no leite pode ser considerado seguro quando o nível no plasma é inferior a 2250 µg/l. Utilizando o método TTSC (período de tempo até à concentração segura), o ponto temporal no qual o percentil 95 da população tratada teria concentrações plasmáticas de closantel inferiores a 2250 µg/l com intervalo de confiança de 95 % foi calculado para cada uma das duas formulações relativamente às quais foram apresentados dados no estudo 3. O período de tempo necessário para garantir uma depleção dos níveis plasmáticos do closantel para 2250 µg/l foi calculado como correspondendo a 1780 horas (cerca de 75 dias) no caso de uma formulação e 1931 horas (cerca de 81 dias) no caso da outra formulação. Constatou-se que, na prática, o período seco é, regra geral, substancialmente mais curto do que 81 dias ou 12 semanas.

Concluiu-se que o closantel administrado por via subcutânea não deve ser utilizado durante o período seco. Contudo, o tratamento de novilhas com closantel administrado por via subcutânea pode ser considerado seguro desde que ocorra durante o primeiro ou segundo trimestres (e não durante o terceiro trimestre) do período de gestação.

#### **Resíduos do closantel no leite após a administração por unção contínua - bovinos**

Não existem disponíveis dados relativos aos resíduos no leite após a administração por unção contínua do closantel a animais destinados à produção de leite, no período seco. Contudo, existem disponíveis dados relativos aos níveis do closantel no plasma após a administração por unção contínua (estudo 4) e, tal como indicado acima, o nível do closantel no leite pode ser considerado seguro quando o nível no plasma é inferior a 2250 µg/l.

Com base nos dados do estudo 4, utilizou-se o método SCLR (concentrações seguras baseadas na regressão linear) para calcular o ponto temporal no qual o percentil 95 da população tratada teria concentrações plasmáticas de closantel inferiores a 2250 µg/l com intervalo de confiança de 95 %. O período de tempo necessário para garantir uma depleção dos níveis do closantel no plasma para 2250 µg/l após uma aplicação por unção contínua a animais no mesmo ponto temporal foi calculado como correspondendo a 119 dias. Para efeitos desta consulta, o intervalo de tempo de 119 dias pode ser equiparado a metade do período de gestação. Concluiu-se que o consumo de leite de animais tratados no mesmo ponto temporal com closantel por unção contínua durante a primeira metade da gestação não conduziria a uma ingestão total pelo consumidor superior à DDA. Contudo, os medicamentos veterinários contendo closantel administrados por unção contínua e autorizados nos Estados-Membros (UE/EEE) são todos medicamentos de associação contendo ivermectina como segunda substância ativa. A ivermectina também não tem um LMR relativo ao leite. Apesar de 119 dias terem sido considerados suficientes para permitir a depleção de resíduos de closantel para uma concentração segura, como a ivermectina não estava incluída no âmbito da presente consulta, não tendo, por conseguinte, sido avaliada, não foi possível concluir se 119 dias permitiriam também a depleção dos resíduos da ivermectina para níveis seguros.

#### **Definição de uma concentração segura para o closantel no leite - ovinos**

Não existem disponíveis dados adequados relativos aos resíduos no leite de ovelhas tratadas no período seco, informações que permitissem o estabelecimento de uma relação marcador/resíduos totais ou dados que permitissem o estabelecimento de uma relação leite/plasma em ovinos. Além

disso, neste caso, não é possível utilizar o modelo de difusão farmacocinética baseado na pKa e na ligação às proteínas porque não estão disponíveis informações sobre o nível de ligação às proteínas em leite de ovinos (sabe-se que a ligação às proteínas do leite de ovinos pode apresentar um desvio significativo relativamente à ligação às proteínas do leite de bovinos). Na ausência destes dados, calculou-se o tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite.

O cálculo do tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite requer que a semivida terminal da substância seja conhecida. As semividas indicadas para o closantel variam entre 10,8 e 24 dias. Utilizando o número mais longo indicado de 24 dias, um peso molecular de 663, uma dose de 10 mg/kg pc e um peso corporal de 50 kg, o tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite foi calculado como correspondendo a 299 dias. Este período de tempo pode ser arredondado até 1 ano.

Concluiu-se que a única utilização aceitável do closantel em ovelhas destinadas à produção de leite para consumo humano implicaria a administração a animais jovens antes da primeira gestação e pelo menos 1 ano antes do primeiro parto.

## **Nitroxinil**

### **Dados disponíveis**

Estudo 1. Estudo de depleção de resíduos após uma administração subcutânea única de 10 mg/kg pc de nitroxinil a 35 vacas prenhes. A duração do período seco foi monitorizada, bem como os níveis de nitroxinil no leite durante até 120 dias pós-tratamento (estudo não BPC) – Danaher et al, 2010.

### **Definição de uma concentração segura para o nitroxinil no leite - bovinos**

Não existem dados relativos aos resíduos no leite que permitam a determinação empírica de um resíduo marcador e de uma relação marcador/resíduos totais no leite. Contudo, o nitroxinil foi estabelecido como o resíduo marcador em tecidos de bovinos (Relatório de Resumo do CVMP, 1998) e sabe-se que é o principal resíduo presente na gordura, músculo, rim e plasma. Além disso, dados disponíveis sugerem que o composto precursor está presente no leite a níveis comparáveis ou inferiores aos do plasma. Por conseguinte, o nitroxinil foi considerado um resíduo marcador adequado para utilização no leite. Na ausência de dados relativos ao leite, qualquer estimativa de uma relação marcador/resíduos totais deve ser adequadamente conservadora. Apesar da possível presença de resíduos do nitroxinil no leite em grande medida sob a forma de nitroxinil (tal como sucede na gordura), existem também notificações relativas a conjugados de nitroxinil no leite (Whelan et al., 2011). Consequentemente, considerou-se razoável utilizar uma relação marcador/resíduos totais de 0,5 para o nitroxinil no leite (as relações marcador/resíduos totais estabelecidas para fígado, rim e músculo de bovino são de 0,04, 0,34 e 1, respetivamente).

Os LMR estabelecidos relativamente ao músculo, gordura, fígado e rim conduziram a uma ingestão diária teórica máxima de resíduos equivalente a 80 % da DDA. Os restantes 20 % da DDA correspondem a 60 µg de resíduos de nitroxinil. Pressupondo um consumo de 1,5 litros de leite por dia e uma relação marcador/resíduos totais de 0,5, concluiu-se que a concentração do nitroxinil no leite que pode ser considerada segura é de 20 µg/l.

### **Resíduos do nitroxinil no leite após a administração subcutânea a bovinos**

O único estudo de resíduos disponível (estudo 1) demonstrou que o leite de animais cujo período seco durou pelo menos 71 dias não continha nitroxinil em níveis superiores a 20 µg/l.

Concluiu-se que a utilização dos medicamentos contendo nitroxinil administrados pela via subcutânea deve ocorrer antes do último trimestre do período de gestação por forma a assegurar que os resíduos no leite não atingem um nível que possa resultar na exposição total aos resíduos superior à DDA.

### **Resíduos do nitroxinil no leite após a administração subcutânea a ovinos e caprinos**

Não existiam disponíveis dados sobre os resíduos no leite após uma administração subcutânea nestas espécies e não existiam disponíveis dados que permitissem a extrapolação das concentrações de resíduos a partir das concentrações plasmáticas após a utilização nestas espécies. Além disso, também não estavam disponíveis os dados farmacocinéticos (semivida de eliminação terminal) necessários para calcular o tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite.

Contudo, vale a pena notar que, no caso de todas as substâncias e vias relativamente às quais foram disponibilizados dados no âmbito desta consulta, os níveis de resíduos no leite são sempre considerados como tendo sofrido uma depleção para um nível seguro ao fim de um ano após a administração da substância. Por conseguinte, um período de um ano é considerado como representando um valor predefinido conservador que pode ser utilizado quando não existem dados específicos relativos à substância/via.

Por conseguinte, considera-se que a única utilização aceitável do nitroxinil em ovinos e caprinos destinados à produção de leite para consumo humano implicaria a administração a animais jovens antes da primeira gestação e pelo menos 1 ano antes do primeiro parto.

### **Rafoxanida**

#### **Dados disponíveis**

Estudo 1. Estudo de biotransformação e excreção após administração oral única de rafoxanida <sup>131</sup>I- rafoxanida a 2 bovinos e 2 ovinos.

Estudo 2. Estudo de depleção de resíduos no plasma após administrações orais únicas de uma de duas formulações de 7,5 mg/kg pc de rafoxanida a 6 bovinos e 6 ovinos. Os níveis de rafoxanida no plasma foram medidos até 672 horas após o tratamento (BPC para a fase animal e BPL para a fase analítica) – Bloomfield, 1991.

#### **Definição de uma concentração segura para a rafoxanida no leite - bovinos**

Com base em dados do estudo 1, a relação rafoxanida/resíduos totais no leite de bovinos variou aproximadamente entre 0,25 e 0,35. Com base neste estudo, concluiu-se que o composto precursor, a rafoxanida, é o resíduo marcador apropriado no leite, tendo-se estabelecido uma relação marcador/resíduos totais de 0,3. Apesar de não existirem dados disponíveis que permitissem a derivação empírica de uma relação marcador/resíduos totais em leite de ovinos, a relação de 0,3 foi considerada suficientemente conservadora para ser aplicada tanto ao leite de ovino, como ao leite de bovino.

Os LMR estabelecidos relativamente ao músculo, gordura, fígado e rim conduziram a uma ingestão diária teórica máxima de resíduos equivalente a 75 % da DDA (CVMP, 2001). Os restantes 25 % da DDA correspondem a 30 µg de resíduos de rafoxanida. Pressupondo um consumo de 1,5 litros de leite por dia e uma relação marcador/resíduos totais de 0,3, concluiu-se que a concentração da rafoxanida no leite que pode ser considerada segura é de 6 µg/l.

#### **Resíduos da rafoxanida no leite após a administração oral - bovinos**

Não existem disponíveis dados sobre os resíduos no leite após o tratamento de animais destinados à produção de leite com a rafoxanida no período seco. Contudo, com base nos resultados do estudo 1, a

relação leite/concentração sérica da rafoxanida (medida como iodo radiomarcado em extrato de clorofórmio) foi de cerca de 1/30. Com base neste valor, estimou-se que o nível seguro no leite (6 µg/l) ocorreria quando a concentração plasmática da rafoxanida fosse de 0,18 µg/ml.

O método SCLR (concentrações seguras baseadas na regressão linear)<sup>4</sup> foi utilizado para extrapolar a partir dos dados combinados de depleção plasmática disponíveis para as duas formulações utilizadas no estudo 2. Concluiu-se que os resíduos no plasma seriam inferiores a 0,18 µg/l 78 dias (11 semanas) após a administração.

Concluiu-se que a utilização dos medicamentos contendo rafoxanida administrados por via oral deve ocorrer durante o primeiro ou segundo trimestres (e não durante o terceiro trimestre) do período de gestação por forma a assegurar que os resíduos no leite não atingem um nível que possa resultar na exposição total aos resíduos superior à DDA.

### **Resíduos da rafoxanida no leite após a administração subcutânea - bovinos**

Não existiam disponíveis dados sobre os resíduos no leite após uma administração subcutânea e não existiam disponíveis dados que permitissem a extrapolação das concentrações de resíduos a partir das concentrações plasmáticas após uma utilização por via subcutânea. Além disso, também não estavam disponíveis os dados farmacocinéticos (semivida de eliminação terminal) necessários para calcular o tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite.

Contudo, vale a pena notar que, no caso de todas as substâncias e vias relativamente às quais foram disponibilizados dados no âmbito desta consulta, os níveis de resíduos no leite são sempre considerados como tendo sofrido uma depleção para um nível seguro ao fim de um ano após a administração da substância. Por conseguinte, um período de um ano é considerado como representando um valor predefinido conservador que pode ser utilizado quando não existem dados específicos relativos à substância/via.

Por conseguinte, considera-se que a única utilização subcutânea aceitável da rafoxanida em bovinos destinados à produção de leite para consumo humano implicaria a administração a animais jovens antes da primeira gestação e pelo menos 1 ano antes do primeiro parto.

### **Definição de uma concentração segura para a rafoxanida no leite - ovinos**

Não existem disponíveis dados adequados relativos a resíduos no leite de ovelhas tratadas no período seco e não existem disponíveis dados que permitiriam o estabelecimento de uma relação leite/plasma em ovinos. Além disso, neste caso, não é possível utilizar o modelo de difusão farmacocinética baseado na pKa e na ligação às proteínas porque não estão disponíveis informações sobre o nível de ligação às proteínas em leite de ovinos. Na ausência destes dados, calculou-se o tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite.

O cálculo do tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite requer que a semivida terminal da substância seja conhecida. As semividas indicadas para a rafoxanida variam entre 7 e 16,6 dias. Utilizando o número mais longo indicado de 16,6 dias, um peso molecular de 626, uma dose de 7,5 mg/kg pc e um peso corporal de 50 kg, o tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite foi calculado como correspondendo a 272 dias o que, para efeitos desta consulta, pode ser arredondado para 1 ano.

---

<sup>4</sup> O método SCLR (CVMP 2000) destina-se a ser utilizado para os cálculos relativos ao intervalo de segurança do leite. Contudo, na medida em que o tipo de dados é semelhante, o método é também considerado adequado para utilização aqui.

Concluiu-se que a única utilização aceitável da rafxanida em ovelhas destinadas à produção de leite para consumo humano implicaria a administração a animais jovens antes da primeira gestação e pelo menos 1 ano antes do primeiro parto.

## **Triclabendazol**

### **Dados disponíveis**

Estudo 1. Estudo farmacocinético após a administração oral de <sup>14</sup>C-triclabendazol.

Estudo 2. Estudo de depleção de resíduos no leite após uma aplicação única por unção contínua de 20 mg/kg pc de triclabendazol a 18 vacas prenhes 60 dias antes do parto previsto. As concentrações de triclabendazol no leite foram medidas até 20 dias após o parto (conformidade com as BPL).

Estudo 3. Estudo de resíduos no leite após a administração oral de triclabendazol a vacas por volta da altura do parto. As concentrações de triclabendazol e respetivos metabolitos no leite foram determinadas ao longo do tempo, tendo sido registado o período de tempo entre o tratamento e o parto (estudo não BPL, para o qual existem disponíveis informações limitadas relativas à fase animal do estudo).

Estudo 4. Estudo de resíduos no leite após a administração oral de triclabendazol a vacas cerca de dois meses antes do parto. As concentrações do triclabendazol e respetivos metabolitos no leite foram determinadas ao longo do tempo, tendo sido registado o período de tempo entre o tratamento e o parto (estudo não BPL).

### **Definição de uma concentração segura para o triclabendazol no leite - bovinos**

O resíduo marcador estabelecido para os tecidos é a “soma dos resíduos extraíveis que podem ser oxidados em cetotriclabendazol”. A utilização do mesmo resíduo marcador foi considerada adequada para o leite.

Com base em dados do estudo 1, foi estabelecida uma relação marcador/resíduos totais de 0,6 para leite de bovinos aos 21 dias após a administração oral de <sup>14</sup>C-triclabendazol.

Os LMR estabelecidos relativamente ao músculo, gordura, fígado e rim conduziram a uma ingestão diária teórica máxima de resíduos equivalente a 70 % da DDA (Relatório de Resumo do CVMP, 2001). Os restantes 30 % da DDA correspondem a 27 µg de resíduos de triclabendazol. Pressupondo um consumo de 1,5 litros de leite por dia e uma relação marcador/resíduos totais de 0,6, concluiu-se que a concentração do triclabendazol no leite que pode ser considerada segura é de 10 µg/l.

### **Resíduos do triclabendazol no leite após a administração por unção contínua - bovinos**

O estudo de depleção de resíduos após uma administração por unção contínua (estudo 2) demonstrou que os resíduos foram detetáveis num pequeno número de animais, por vezes acima de 10 µg/l. Estes casos foram considerados como tendo resultado de animais que tocam uns nos outros.

Consequentemente, concluiu-se que só é possível prever que os resíduos no leite sejam inferiores a 10 µg/l se os animais forem impedidos de tocar noutros animais (tratados). Contudo, como é uma prática comum manter os animais num grupo, existe o risco de que as concentrações do triclabendazol no leite sejam superiores a 10 µg/l, possivelmente mesmo em animais não tratados (em lactação). Por conseguinte, não é possível estabelecer um período de tempo seguro para a utilização do triclabendazol por unção contínua antes do parto. Concluiu-se que o triclabendazol administrado por via tópica como unção contínua não deve ser utilizado em animais destinados à produção de leite.

### **Resíduos do triclabendazol no leite após a administração oral - bovinos**

Os dados disponíveis relativos aos resíduos no leite após a administração oral (estudo 3) mostraram uma depleção lenta mas clara de resíduos no leite nos dias que se seguiram ao parto. Contudo, os

níveis de resíduos no leite desde as primeiras extrações do leite situaram-se no intervalo de 50 a 730 µg/l. Com base nestes dados, concluiu-se que os resíduos de triclabendazol no leite de animais tratados 2 a 15 dias antes do parto podem ser suficientemente elevados para resultar numa exposição total aos resíduos (no cabaz alimentar) superior à DDA. Os dados derivados deste estudo de resíduos no leite não foram adequados para a determinação de um intervalo seguro pré-parto. Contudo, no estudo 4, foram analisados períodos pré-parto mais longos. Os resultados mostraram que o resíduo marcador no leite na primeira extração do leite é inferior à concentração segura quando é respeitado um período pré-parto de 2 meses. Por conseguinte, concluiu-se que a utilização de medicamentos contendo triclabendazol oral deve ocorrer durante o primeiro ou segundo trimestres (e não durante o terceiro trimestre) do período de gestação.

### **Definição de uma concentração segura para o triclabendazol no leite - ovinos**

Não existem disponíveis dados adequados relativos a resíduos no leite de ovelhas tratadas no período seco e não existem disponíveis dados que permitiriam o estabelecimento de uma relação leite/plasma em ovinos. Além disso, não foi possível utilizar o modelo de difusão farmacocinética, dado que não estão disponíveis informações sobre a pKa e a ligação às proteínas no que respeita aos resíduos do triclabendazol que compõem o resíduo marcador. Na ausência destes dados, calculou-se o tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite.

O cálculo do tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite requer que a semivida terminal da substância seja conhecida. A semivida mais longa indicada para o resíduo marcador foi de 25 dias. Utilizando este valor, um peso molecular de 359,66, uma dose de 10 mg/kg pc e um peso corporal de 50 kg, o tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite foi calculado como correspondendo a 359 dias. Para efeitos desta consulta, isto pode ser equiparado a 1 ano.

Concluiu-se que a única utilização aceitável do triclabendazol em ovelhas destinadas à produção de leite para consumo humano implicaria a administração a animais jovens antes da primeira gestação e pelo menos 1 ano antes do primeiro parto.

### **Resíduos do triclabendazol em leite de caprinos**

Não existiam disponíveis dados sobre os resíduos no leite de caprinos e não existiam disponíveis dados que permitissem a extrapolação das concentrações de resíduos a partir das concentrações plasmáticas. Além disso, também não estavam disponíveis os dados farmacocinéticos (semivida de eliminação terminal) necessários para calcular o tempo necessário para assegurar uma carga total de resíduos igual a um número seguro de moléculas em 1,5 l de leite.

Contudo, vale a pena notar que, no caso de todas as substâncias e vias de administração relativamente às quais foram disponibilizados dados no âmbito desta consulta, os níveis de resíduos no leite são sempre considerados como tendo sofrido uma depleção para um nível seguro ao fim de um ano após a administração da substância. Por conseguinte, um período de um ano é considerado como representando um valor predefinido conservador que pode ser utilizado quando não existem dados específicos relativos à substância/via.

Por conseguinte, considerou-se que a única utilização aceitável do triclabendazol em cabras destinadas à produção de leite para consumo humano implicaria a administração a animais jovens antes da primeira gestação e pelo menos 1 ano antes do primeiro parto.

### 3. Avaliação risco-benefício

Os fasciolídeos desempenham um papel crítico na prevenção e controlo das infeções por trematodes. Os LMR no leite não foram estabelecidos relativamente às substâncias fasciolídeas clorsulon, closantel, nitroxinil, rafoxanida e triclabendazol e, por conseguinte, não podem ser utilizadas em animais em fase de lactação. Contudo, estas substâncias são administradas durante o período seco para a prevenção e tratamento das infeções por trematodes nos animais destinados à produção de leite. Esta consulta procurou determinar se esta utilização destas substâncias resultaria em resíduos no leite que, quando combinados com resíduos destas substâncias com origem noutros produtos alimentares, pudessem provocar uma exposição do consumidor superior à DDA.

A avaliação conclui que a utilização destas substâncias durante o período sem lactação poderia conduzir a níveis de resíduos no leite que são suficientes para resultar numa exposição do consumidor superior à DDA. Por conseguinte, o Comité calculou os períodos de tempo mínimos que devem decorrer entre a administração destas substâncias e o parto, relativamente a cada substância, espécie e via de administração. Tendo em conta os dados limitados disponíveis, o Comité considerou adequado arredondar para cima esses períodos de tempo mínimos, de modo a obter recomendações gerais. Estas são apresentadas na tabela abaixo.

**Tabela – Períodos de tempo seguros entre o tratamento e o parto relativamente a cinco substâncias fasciolídeas**

Substância ativa	Espécie-alvo	Via de administração	Período de tempo mínimo seguro	Resultado
Clorsulon	Bovinos	subcutânea	12 dias	Não relevante dado que utilizado apenas em medicamentos de associação
Clorsulon	Bovinos	oral <sup>5</sup>	Não é possível determinar	Não utilizar durante pelo menos 1 ano antes do primeiro parto
Closantel	Bovinos	oral	136 dias	Não utilizar durante a 2. <sup>a</sup> metade do período de gestação
Closantel	Bovinos	subcutânea	81 dias	Não utilizar durante o último trimestre do período de gestação
Closantel	Bovinos	unção contínua	119 dias	Não relevante dado que utilizado apenas em medicamentos de associação
Closantel	Ovinos	subcutânea	299 dias	Não utilizar durante pelo menos 1 ano antes do primeiro parto
Closantel	Ovinos	oral	299 dias	Não utilizar durante pelo menos 1 ano antes do primeiro parto
Nitroxinil	Bovinos	subcutânea	70 dias	Não utilizar durante o último trimestre do período de gestação
Nitroxinil	Ovinos	subcutânea	Não é possível determinar	Não utilizar durante pelo menos 1 ano antes do primeiro parto

<sup>5</sup> Forma farmacêutica para administração oral – bólus



<b>Substância ativa</b>	<b>Espécie-alvo</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Período de tempo mínimo seguro</b>	<b>Resultado</b>
Nitroxinil	Caprinos	subcutânea	Não é possível determinar	Não utilizar durante pelo menos 1 ano antes do primeiro parto
Rafoxanida	Bovinos	oral	78 dias	Não utilizar durante o último trimestre do período de gestação
Rafoxanida	Bovinos	subcutânea	Não é possível determinar	Não utilizar durante pelo menos 1 ano antes do primeiro parto
Rafoxanida	Ovinos	oral	272 dias	Não utilizar durante pelo menos 1 ano antes do primeiro parto
Triclabendazol	Bovinos	oral	60 dias	Não utilizar durante o último trimestre do período de gestação
Triclabendazol	Bovinos	unção contínua	Nenhum período de tempo seguro	Não utilizar em animais de qualquer idade destinados a produzir leite para consumo humano
Triclabendazol	Ovinos	oral	359 dias	Não utilizar durante pelo menos 1 ano antes do primeiro parto
Triclabendazol	Caprinos	oral	Não é possível determinar	Não utilizar durante pelo menos 1 ano antes do primeiro parto

É necessário ter em conta que muitos (155) dos medicamentos contendo clorsulon, closantel, nitroxinil, rafoxanida ou triclabendazol são medicamentos de associação que contêm outras substâncias ativas. Quanto a estes medicamentos de associação, em 35 deles foi estabelecido um LMR para o leite no que respeita à segunda substância ativa e, em 120, não foi estabelecido qualquer LMR para o leite relativamente à segunda substância ativa. Ainda que sejam aplicáveis à substância fasciolicida no medicamento, as conclusões apresentadas na tabela acima poderão não ser apropriadas para a segunda substância ativa. Para estabelecer a adequação global da informação do medicamento relativamente ao uso em animais destinados à produção de leite, seria necessário considerar a segunda substância ativa. Na medida em que o âmbito da consulta se restringiu apenas às substâncias fasciolicidas, a depleção da segunda substância ativa não foi avaliada e não foi possível concluir se os períodos de tempo acima indicados permitiriam também a depleção dos resíduos da segunda substância ativa para níveis seguros.

Contudo, no caso dos medicamentos de associação administrados por unção contínua para os quais a conclusão relacionada com a substância fasciolicida triclabendazol é que não pode ser utilizada em animais destinados à produção de leite de qualquer idade, esta conclusão, que corresponde ao pior cenário possível, aplica-se a todos os medicamentos de associação contendo triclabendazol administrados por unção contínua (ou seja, triclabendazol e moxidectina).

Depois de considerar a totalidade do pacote global de dados submetido, o CVMP concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos veterinários contendo clorsulon, closantel, nitroxinil, rafoxanida ou triclabendazol como substâncias ativas únicas (ver Anexo I) foi positiva, desde que sejam incluídas instruções adequadas relativas à utilização em animais destinados à produção de leite, na secção 4.11

Intervalo(s) de segurança do RCM dos medicamentos relevantes, com base nos períodos de tempo mostrados na tabela acima.

Relativamente aos medicamentos veterinários contendo triclabendazol e moxidectina e administrados por unção contínua em bovinos (ver Anexo I), o Comité concluiu que qualquer utilização em animais destinados à produção de leite pode resultar em níveis de resíduos inaceitáveis no leite. Por conseguinte, o Comité recomendou a alteração da secção 4.11 Intervalo(s) de segurança do RCM dos medicamentos relevantes, para indicar que esses medicamentos não devem ser utilizados em animais destinados à produção de leite de qualquer idade.

As secções relevantes dos folhetos informativos de todos os medicamentos afetados por esta consulta devem ser revistas, tendo em conta as recomendações relativas à secção 4.11 Intervalo(s) de segurança do RCM.

## **4. Procedimento de reexaminação**

Na sequência do parecer do CVMP datado de 8 de março de 2012 recomendando alterações da secção 4.11 Intervalo(s) de segurança do RCM dos medicamentos veterinários contendo clorsulon, closantel, nitroxinil, rafoxanida ou triclabendazol como uma substância ativa única (ver Anexo I) e dos medicamentos veterinários administrados por unção contínua a bovinos contendo triclabendazol e moxidectina (ver Anexo I), a 23 de março de 2012, a Merial notificou a Agência da sua intenção de solicitar uma reexaminação do parecer do CVMP. Os fundamentos detalhados para a reexaminação foram submetidos a 2 de maio de 2012.

A reexaminação aplicou-se às alterações recomendadas da secção 4.11 Intervalo(s) de segurança do RCM dos medicamentos veterinários contendo nitroxinil que são administrados a bovinos.

Os fundamentos da Merial para solicitar uma reexaminação do parecer do CVMP centraram-se no facto de que os resultados de um estudo utilizando a sua solução injetável contendo nitroxinil comercializada indicam que, 71 dias após a administração do medicamento a bovinos no período seco, os resíduos no leite foram equivalentes ou inferiores a 20 µg/l, que o CVMP concluiu ser um nível de resíduos no leite que não representaria uma preocupação de segurança para o consumidor. Com base nisto, o titular da Autorização de Introdução no Mercado considerou que a recomendação do CVMP de que os medicamentos contendo nitroxinil não devem ser utilizados durante o último trimestre da gestação foi desnecessariamente conservadora para o medicamento em questão. O titular da Autorização de Introdução no Mercado argumentou ainda que, na prática, a recomendação do CVMP significaria efetivamente que o tratamento dos animais destinados à produção de leite com nitroxinil não seria uma opção, o que, por sua vez, resultaria numa inexistência de disponibilidade de tratamento eficaz para os trematodes nos bovinos destinados à produção de leite. O titular da Autorização de Introdução no Mercado concluiu que seria suficiente um período de 71 dias entre a administração do medicamento e o parto para assegurar a segurança do consumidor e que um tal período de tempo continuaria a permitir a utilização do nitroxinil em bovinos no período seco, melhorando dessa forma as opções de tratamento.

### **Conclusões do CVMP após a reexaminação**

É necessário ter em conta que o presente procedimento de consulta se centra na segurança do consumidor. As questões relacionadas com a disponibilidade dos medicamentos veterinários e o bem-estar animal estão fora do âmbito desta consulta.

A recomendação do CVMP não representa um intervalo de segurança formal. Trata-se de uma recomendação relacionada com um período de tempo aproximado, e necessariamente conservador, que deve decorrer entre a administração do medicamento e o parto, de modo a garantir a depleção

dos resíduos de nitroxinil no leite para níveis seguros. Na realidade, é necessário ter em conta que a derivação de um intervalo de segurança utiliza LMR estabelecidos como ponto de partida. Na medida em que o âmbito da atual consulta se refere às substâncias fasciolicidas relativamente às quais os LMR não foram estabelecidos no que respeita ao leite, não foi possível recomendar intervalos de segurança formais no quadro desta avaliação.

Existia disponível um único estudo com um único medicamento relacionado com a utilização do nitroxinil nos bovinos produtores de leite. Observaram-se diversas deficiências no estudo. Nomeadamente, a inexistência de uma análise estatística do estudo disponível de depleção de resíduos no leite, o que fez com que a variabilidade interparticipantes não fosse tida em conta. As outras deficiências do estudo, incluindo, por um lado, o facto de ser um estudo que não estava em conformidade com as BPL e, por outro lado, o facto de só ter sido fornecido o relatório preliminar do estudo, diminuem também a solidez do estudo.

Adicionalmente, considerando que a depleção dos resíduos de nitroxinil no leite será afetada pelo período de tempo que decorrer entre o tratamento e o parto e como, na prática, se mostra difícil prever a data do parto, não se considera adequado expressar o período de tempo que deve decorrer após a administração do medicamento, em termos de um número preciso de dias até ao parto. Por último, devido à ausência de informações detalhadas relativas ao teste para resíduos do nitroxinil no leite, o qual o titular da Autorização de Introdução no Mercado sugeriu que poderia ser utilizado para garantir que os níveis de resíduos se mantinham abaixo do nível seguro, mesmo após os partos precoces, o referido teste não foi tido em conta no âmbito desta avaliação.

Com base nas considerações supramencionadas, o Comité concluiu que uma recomendação de natureza conservadora seria adequada. Para ultrapassar as incertezas resultantes das deficiências identificadas, a afirmação “Não utilizar durante o último trimestre do período de gestação” foi considerada apropriada.

Vale também a pena notar que a recomendação do CVMP relativa à utilização do nitroxinil em bovinos é aplicável a todos os medicamentos contendo nitroxinil, incluindo aqueles com diferentes formulações e dosagens. Apesar de não existirem disponíveis evidências que indiquem que o comportamento farmacocinético e de depleção de resíduos após a administração dos diferentes medicamentos contendo nitroxinil seria idêntico ao observado no estudo disponível, a abordagem conservadora adotada na interpretação dos dados disponíveis garante que a recomendação resultante é válida para todos os medicamentos contendo nitroxinil.

Depois de rever a documentação submetida pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado e depois de considerar as informações fornecidas durante a explicação oral, o CVMP concluiu não existirem fundamentos científicos suficientes que o levassem a rever as suas conclusões de 8 de março de 2012 relativas às restrições que se devem aplicar à utilização do nitroxinil nos bovinos destinados à produção de leite, para evitar resíduos no leite em níveis passíveis de comprometerem a segurança do consumidor.

É necessário ter em conta que, apesar de os períodos de tempo recomendados refletirem níveis de exposição segura para o consumidor, continua a ser possível detetar resíduos (em níveis seguros) no leite após a realização de controlos.

É também necessário ter em conta que, desde o início da presente consulta, foram recomendados LMR para o clorsulon no leite de bovino, para o closantel e o nitroxinil no leite de bovino e ovino e para o triclabendazol no leite de todos os ruminantes. As conclusões desta consulta mantêm-se adequadas, mesmo se os LMR recomendados no leite forem estabelecidos para as substâncias supramencionadas, exceto no caso de serem fornecidos às autoridades nacionais competentes dados específicos do medicamento para o estabelecimento dos intervalos de segurança relativos ao leite.

## Fundamentos para a alteração dos Resumos das Características do Medicamento e Folhetos Informativos

Considerando que:

- o âmbito da consulta consistiu em determinar se são necessárias medidas para garantir que a utilização, durante o período sem lactação, de medicamentos veterinários contendo substâncias fasciolícidas para os quais não foram estabelecidos limites máximos de resíduos no leite, não levaria ao surgimento de resíduos no leite que, combinados com os resíduos destas substâncias fasciolícidas derivados de outros alimentos, resultariam numa exposição do consumidor superior à dose diária admissível;
- com base nos dados fornecidos, considerou-se que o risco associado à ausência de LMR no leite estabelecidos relativamente ao clorsulon, closantel, nitroxinil, rafoxanida ou triclabendazol pode representar um risco para a saúde pública;
- o CVMP considerou que a relação risco-benefício global é positiva tanto para os medicamentos contendo clorsulon, closantel, nitroxinil, rafoxanida ou triclabendazol como substâncias ativas únicas, como para os medicamentos veterinários contendo triclabendazol e moxidectina administrados por unção contínua, sujeita à inclusão de instruções e frases de advertência adequadas relativas à utilização em bovinos destinados à produção de leite na informação do medicamento;

o CVMP recomendou alterações das Autorizações de Introdução no Mercado tanto para os medicamentos veterinários contendo clorsulon, closantel, nitroxinil, rafoxanida ou triclabendazol na qualidade de substâncias ativas únicas, como para os medicamentos veterinários contendo triclabendazol administrados por unção contínua (ver Anexo I), por forma a alterar os Resumos das Características do Medicamento e os Folhetos Informativos, em conformidade com as alterações recomendadas relativamente à informação do medicamento, conforme estipulado no Anexo III.

Na medida em que o âmbito da atual consulta se restringiu à avaliação das substâncias fasciolícidas, as segundas substâncias ativas nos medicamentos de associação não foram avaliadas. Por conseguinte, não foi possível chegar a qualquer conclusão quanto às instruções a incluir na informação do medicamento referente aos medicamentos de associação, à exceção dos medicamentos veterinários do Anexo I contendo triclabendazol e moxidectina e administrados por unção contínua, para os quais a conclusão relativa à substância fasciolícida é que não podem ser utilizados nos animais destinados à produção de leite em qualquer altura. No caso de todos os medicamentos de associação diferentes daqueles que não podem ser utilizados nos animais destinados à produção de leite em qualquer altura, as autoridades competentes nacionais terão de determinar se as recomendações relativas às substâncias avaliadas nesta consulta são suficientes para assegurar que os resíduos da substância ativa não fasciolícida no leite não ocorrem a níveis perigosos.

## **Anexo III**

### **Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo**

## Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

### A. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo clorsulon como substância ativa única e administrados por via oral a bovinos:

#### 4.11 Intervalo(s) de segurança

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

### B. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo closantel como substância ativa única e administrados por via oral a bovinos:

#### 4.11 Intervalo(s) de segurança

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar durante a segunda metade do período de gestação em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

### C. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo closantel como substância ativa única e administrados por via subcutânea a bovinos:

#### 4.11 Intervalo(s) de segurança

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar durante o último trimestre do período de gestação em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

### D. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo closantel como substância ativa única e administrados por via subcutânea ou oral a ovinos:

#### 4.11 Intervalo(s) de segurança

.....

Não autorizado para utilização em ovelhas produtoras de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em ovelhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

### E. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo nitroxinil como substância ativa única e administrados por via subcutânea a bovinos:

#### 4.11 Intervalo(s) de segurança

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar durante o último trimestre do período de gestação em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**F. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo nitroxinil como substância ativa única e administrados por via subcutânea a ovinos e caprinos:**

**4.11 Intervalo(s) de segurança**

.....

Não autorizado para utilização em animais produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em animais destinados a produzirem leite para consumo humano.

**G. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo rafoxanida como substância ativa única e administrados por via oral a bovinos:**

**4.11 Intervalo(s) de segurança**

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar durante o último trimestre do período de gestação em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**H. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo rafoxanida como substância ativa única e administrados por via subcutânea a bovinos:**

**4.11 Intervalo(s) de segurança**

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**I. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo rafoxanida como substância ativa única e administrados por via oral a ovinos:**

**4.11 Intervalo(s) de segurança**

.....

Não autorizado para utilização em ovelhas produtoras de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em ovelhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**J. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo triclabendazol como substância ativa única e administrados por via oral a bovinos:**

**4.11 Intervalo(s) de segurança**

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar durante o último trimestre do período de gestação em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**K. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo triclabendazol como substância ativa única e administrados por via oral a ovinos:**

**4.11 Intervalo(s) de segurança**

.....

Não autorizado para utilização em ovelhas produtoras de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em ovelhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**L. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo triclabendazol como substância ativa única e administrados por via oral a caprinos:**

**4.11 Intervalo(s) de segurança**

.....

Não autorizado para utilização em caprinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em cabras destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**M. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo triclabendazol e moxidectina como substâncias ativas e administrados por unção contínua a bovinos:**

**4.11 Intervalo(s) de segurança**

.....

Não utilizar em bovinos de qualquer idade destinados a produzir leite para consumo humano.



## Alterações nas secções relevantes do Folheto Informativo:

### A. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo clorsulon como substância ativa única e administrados por via oral a bovinos:

#### 10. INTERVALO DE SEGURANÇA

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

### B. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo closantel como substância ativa única e administrados por via oral a bovinos:

#### 10. INTERVALO DE SEGURANÇA

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar durante a segunda metade do período de gestação em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

### C. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo closantel como substância ativa única e administrados por via subcutânea a bovinos:

#### 10. INTERVALO DE SEGURANÇA

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar durante o último trimestre do período de gestação em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

### D. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo closantel como substância ativa única e administrados por via subcutânea ou oral a ovinos:

#### 10. INTERVALO DE SEGURANÇA

.....

Não autorizado para utilização em ovelhas produtoras de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em ovelhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

### E. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo nitroxinil como substância ativa única e administrados por via subcutânea a bovinos:

#### 10. INTERVALO DE SEGURANÇA

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar durante o último trimestre do período de gestação em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**F. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo nitroxinil como substância ativa única e administrados por via subcutânea a ovinos e caprinos:**

**10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

.....

Não autorizado para utilização em animais produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em animais destinados a produzirem leite para consumo humano.

**G. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo rafoxanida como substância ativa única e administrados por via oral a bovinos:**

**10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar durante o último trimestre do período de gestação em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**H. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo rafoxanida como substância ativa única e administrados por via subcutânea a bovinos:**

**10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**I. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo rafoxanida como substância ativa única e administrados por via oral a ovinos:**

**10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

.....

Não autorizado para utilização em ovelhas produtoras de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em ovelhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**J. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo triclabendazol como substância ativa única e administrados por via oral a bovinos:**

**10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

.....

Não autorizado para utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar durante o último trimestre do período de gestação em novilhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**K. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo triclabendazol como substância ativa única e administrados por via oral a ovinos:**

**10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

.....

Não autorizado para utilização em ovelhas produtoras de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em ovelhas destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**L. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo triclabendazol como substância ativa única e administrados por via oral a caprinos:**

**10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

.....

Não autorizado para utilização em caprinos produtores de leite para consumo humano, incluindo durante o período seco. Não utilizar no espaço de 1 ano antes do primeiro parto em cabras destinadas a produzirem leite para consumo humano.

**M. Para os medicamentos indicados no Anexo I contendo triclabendazol e moxidectina como substâncias ativas e administrados por unção contínua a bovinos:**

**10. INTERVALO DE SEGURANÇA**

.....

Não utilizar em bovinos de qualquer idade destinados a produzir leite para consumo humano.