

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem dos medicamentos veterinários, espécies alvo, intervalos de segurança, titular da autorização de introdução no mercado nos Estados Membros.

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Áustria	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto. OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto. SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Bulgária	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto. OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto. SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Chipre	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto. OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto. SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
República Checa	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Dinamarca	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Estónia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Grécia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Espanha	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Finlândia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
França	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Hungria	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Irlanda	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Islândia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Letónia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto. OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto. SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Lituânia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Malta	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto. OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto. SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Holanda	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Noruega	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Polónia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Portugal	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Roménia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Suécia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto. OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto. SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Eslovénia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Forma farmacêutica	DCI / Dosagem	Espécies alvo	Via de administração	Dose recomendada	Intervalos de segurança
Eslováquia	Pfizer Limited Veterinary Medical Research & Development Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido	Prontax 10 mg/ml solution for injection for cattle, sheep and pigs	Solução injetável	Doramectin 10 mg/ml	Bovinos, ovinos e suínos	Bovinos – via subcutânea Ovinos e suínos – via intramuscular	Bovinos e ovinos - 1 ml por 50 kg de peso corporal Suínos - 1 ml por 33 kg de peso corporal	<p>BOVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 54 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a vacas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo novilhas gestantes no prazo de 60 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>OVINOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança: 63 dias. Leite: - Não é autorizada a administração a fêmeas lactantes produtoras de leite destinado ao consumo humano. Não administrar a ovelhas produtoras de leite para consumo humano em período de secagem incluindo malatas gestantes no prazo de 70 dias antes da data prevista para o parto.</p> <p>SUÍNOS: Carne e vísceras: - intervalo de segurança :56 dias.</p>

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Resumo da avaliação científica do Prontax 10 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos e suínos e nomes associados

1. Introdução

Prontax 10 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos e suínos e nomes associados é uma solução injetável estéril que contém doramectina 10 mg por ml. A doramectina é um agente antiparasitário, isolado da fermentação de estirpes selecionadas derivadas do organismo do solo *Streptomyces avermitilis*. Trata-se de uma lactona macrocíclica e é intimamente aparentada com a ivermectina. Ambos os compostos partilham um vasto espetro de atividade antiparasitária e provocam uma paralisia semelhante nos nematodes e artrópodes parasitários.

Nos bovinos, o medicamento destina-se ao tratamento e controlo dos ascarídeos gastrointestinais, vermes pulmonares, vermes oculares, estros, piolhos e ácaros da escabiose. Nos suínos, o medicamento destina-se ao tratamento dos ácaros da escabiose, ascarídeos gastrointestinais, vermes pulmonares, vermes renais e piolhos sugadores. Confere-lhes proteção contra a infeção ou reinfeção por *Sarcoptes scabiei* durante 18 dias.

Nos ovinos, o medicamento destina-se ao tratamento e controlo dos *Psoroptes ovis* (ácaros da sarna dos ovinos) e ao tratamento e controlo dos ascarídeos gastrointestinais e estros nasais.

O requerente Pfizer Limited submeteu um pedido relativo a um procedimento descentralizado para Dectomax 10 mg/ml solução para bovinos, ovinos e suínos. O Estado-Membro de Referência foi a Irlanda e os Estados-Membros Envolvidos foram a Áustria, Bulgária, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estónia, Grécia, Espanha, Finlândia, França, Hungria, Islândia, Letónia, Lituânia, Malta, Países Baixos, Noruega, Polónia, Portugal, Roménia, Eslováquia, Eslovénia e Suécia. O pedido foi submetido de acordo com o n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE (ou seja, um pedido para um medicamento genérico). Os medicamentos de referência para este pedido genérico foram Dectomax 1% p/v solução injetável para bovinos e ovinos e Dectomax 10 mg/ml solução injetável para suínos.

No decorrer do procedimento, surgiu uma divergência entre o Estado-Membro de Referência e os Estados-Membros Envolvidos relativamente aos dados apresentados para suportar a avaliação de riscos ambientais e o intervalo de segurança proposto para os bovinos. Dois Estados-Membros Envolvidos (Países Baixos e França) consideraram que a autorização do Prontax 10 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos e suínos pode representar um potencial risco grave para o ambiente e um risco para o consumidor. Por conseguinte, a questão foi remetida para o CVMP.

Foi solicitado ao CVMP que fornecesse o seu parecer quanto às preocupações manifestadas pelos Estados-Membros Envolvidos e que apresentasse uma conclusão sobre a relação risco-benefício do Prontax 10 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos e suínos.

Antes de abordar a questão da divergência, devem ser tidas em conta as duas alterações seguintes do pedido inicial que foram introduzidas durante o procedimento descentralizado e o procedimento de consulta do CVMP:

- Durante o procedimento descentralizado, o nome comercial proposto foi alterado de Dectomax 10 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos e suínos para Prontax 10 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos e suínos¹

¹ DURANTE O PROCEDIMENTO DESCENTRALIZADO, ACORDOU-SE QUE A AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DO MEDICAMENTO GENÉRICO COM O NOME "DECTOMAX" SÓ SERÁ CONCEDIDA DEPOIS DE O MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA, COM O NOME "DECTOMAX", SER RETIRADO OU RECEBER UM NOME DIFERENTE.

- Durante este procedimento de consulta na Irlanda, as Autorizações de Introdução no Mercado dos dois medicamentos de referência Dectomax 1% p/v solução injetável para bovinos e ovinos e Dectomax 10 mg/ml solução injetável para suínos foram transferidas da Pfizer Healthcare Ireland para a Elanco Animal Health, Eli Lilly and Company Limited e os nomes dos medicamentos de referência na Irlanda foram alterados para Zearl 10 mg/ml solução injetável para bovinos e ovinos e Zearl 10 mg/ml solução injetável para suínos.

2. Avaliação dos dados apresentados

A consulta relativa ao Prontax 10 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos e suínos está relacionada com os potenciais riscos graves referidos pela França e pelos Países Baixos relativamente à avaliação de riscos ambientais (ARA) e pelos Países Baixos relativamente ao intervalo de segurança proposto para os bovinos.

Os potenciais riscos graves relativos ao ambiente identificados pela França e pelos Países Baixos são riscos para a fauna do estrume e *Daphnia magna* de acordo com as instruções de utilização propostas e um risco identificado pelos Países Baixos devido ao potencial de bioacumulação ligado à determinação do logaritmo K_{OW} através da utilização de um método de ensaio, que não foi considerado adequado para o ingrediente ativo.

O potencial risco grave relacionado com o intervalo de segurança identificado pelos Países Baixos diz respeito ao intervalo de segurança proposto de 54 dias para abate nos bovinos, que é considerado bastante curto se tivermos em conta os níveis residuais no local da injeção demonstrados noutros estudos que não o utilizado como estudo fundamental, e ao facto de nenhum dos estudos de depleção dos resíduos ter sido realizado de acordo com as normas orientadoras existentes relacionadas com os resíduos no local da injeção.

Avaliação de riscos ambientais

O requerente realizou uma ARA nos termos das normas orientadoras VICH para a avaliação da Fase I e Fase II adotadas pelo CVMP (CVMP/VICH/592/98-FINAL, CVMP/VICH/790/03-final), bem como nos termos da norma orientadora do CVMP sobre a avaliação do impacto ambiental de medicamentos veterinários que complementa as normas orientadoras VICH GL6 e GL38 (CVMP/ERA/418282/2005-corr).

De acordo com a norma orientadora VICH, a ARA nos suínos pode ser suspensa na Fase I. Era necessária uma avaliação de Fase II, Parte A para os bovinos e os ovinos.

O coeficiente n-octanol/água (logaritmo P_{ow}) foi determinado como correspondendo a 4,4 utilizando o método por agitação em frasco. Contudo, este método não é considerado adequado para substâncias com um logaritmo P_{ow} superior a 4. O CVMP considerou que este método de ensaio para a determinação do coeficiente de partição n-octanol/água não era adequado. Por conseguinte, o logaritmo P_{ow} de 4,4 só pode ser considerado um indicador do valor real.

Em resultado de um logaritmo $P_{ow} \geq 4$, a avaliação da bioacumulação torna-se necessária. Contudo, não foi fornecido qualquer estudo de bioacumulação; do mesmo modo, não foi realizada qualquer avaliação da intoxicação secundária. O CVMP considerou que o conjunto de dados disponíveis não permite a avaliação da bioacumulação e, por conseguinte, não é possível excluir a bioacumulação da doramectina.

Existiam disponíveis diversos estudos e literatura publicada sobre a toxicidade para a fauna do estrume. A caracterização do risco para a fauna do estrume foi realizada utilizando concentrações previstas no ambiente (CPA) para o estrume, obtidas utilizando o estudo de metabolismo fornecido. A concentração do total de resíduos da doramectina excretados nas fezes dos bovinos atingiu um pico 5

dias após a administração (562 µg/kg) e diminuiu de seguida, apresentando 239 µg/kg aos 14 dias. A concentração do medicamento original nas fezes atingiu um pico 3 dias após a administração (319 µg/kg), com uma concentração de 133 µg/kg aos 14 dias (último ponto de amostragem). Não existem disponíveis dados sobre a natureza e as taxas de metabolitos. Por conseguinte, não é possível qualquer processo de aperfeiçoamento das CPA com base no metabolismo, sendo que a avaliação de riscos se baseia nos resíduos totais.

Com base nas concentrações sem efeitos observados previstas (CSEP) derivadas da CL50 de 1,34 µg/kg de solo para as moscas dos chifres (*Haematobia irritans*) e a CSEO de 4,0 µg/kg de solo para os escaravelhos coprófagos (*Ontophagus gazelle*), os resultantes coeficientes de risco (CR) para ambas as espécies foram altos (41 940 e 1 405, respetivamente, com base na quantidade de resíduos totais no estrume no dia 5 após a administração), o que indica um risco agudo elevado para os insetos do estrume na Parte A. Consequentemente, deve ser realizada uma avaliação da Parte B. Contudo, reconhece-se que, atualmente, não existe disponível qualquer diretriz harmonizada sobre o modo de realização dos estudos de avaliação da Parte B para os insetos do estrume.

A caracterização do risco para o ambiente aquático foi realizada com base numa CE50 de 0,1 µg/l e uma CSEO de 0,025 derivada de um estudo de toxicidade aguda da doramectina em pulgas de água (*D. magna*). Com base nas concentrações previstas no ambiente para as águas de superfície, CPAAs de 0,0005 (g de doramectina/l das águas de superfície (cenário de escoamento) e CPAAs de 0,209 (g de doramectina/l das águas de superfície (excreção direta), identificou-se um risco agudo para pulgas de água na Parte A relativamente a para ambos os cenários de exposição, com coeficientes de risco (CR) de 5 e 2 090, respetivamente. Após o processo de aperfeiçoamento das CPAAs utilizando o modelo FOCUS, conforme recomendado pela norma orientadora CVMP/ERA/418282/2005 do CVMP, concluiu-se que os organismos aquáticos não estavam em risco devido à entrada da doramectina nas massas de águas de superfície por escoamento.

Um processo de aperfeiçoamento adicional das CPA para o cenário de excreção direta, considerando que a excreção de pico dos resíduos totais ocorreu no dia 5 após a administração e representou 7,8% da dose administrada, bem como com base na partição dos sedimentos, levou a CPAAs de processo de aperfeiçoamento direto de 0,00049 µg/l, o que resultou num CR para as pulgas de água (4,9) ainda superior a 1. Dado que os processos de aperfeiçoamento das CPA não conseguiram excluir o risco para as pulgas de água, deve ser realizada uma avaliação da Parte B de acordo com a norma orientadora VICH 38, nos termos da qual é necessário um estudo de reprodução da *Daphnia magna*. Contudo, este estudo não está disponível e não pode ser solicitado no âmbito desta consulta.

Conclusões relativas ao impacto ambiental

O requerente forneceu uma avaliação de riscos ambientais visada de Fase II. O resultado da ARA relativamente aos bovinos indica que os CR são superiores a 1 na avaliação da Parte A em dois casos, nomeadamente pulgas de água (de acordo com o cenário de excreção direta) e fauna do estrume. De acordo com a norma orientadora VICH 38 de Fase II, é necessária uma avaliação da Parte B. No primeiro caso, não foi possível excluir o risco para as pulgas de água através da realização de diversos processos de aperfeiçoamento das CPA no caso do cenário de excreção direta. Não foi apresentado no âmbito da ARA um estudo de reprodução de *Daphnia magna* para a realização de uma avaliação da Parte B.

Relativamente à fauna do estrume, os resultados da avaliação da Parte A apresentaram um CR muito elevado, o que aponta para um risco agudo inaceitável. Os dados suplementares fornecidos não permitiram excluir um risco de médio a longo prazo para os insetos do estrume. Dado que, atualmente, não existe disponível uma diretriz harmonizada sobre o modo de realização dos estudos de avaliação da Parte B para os insetos do estrume, são consideradas necessárias medidas de mitigação dos riscos para redução da exposição, de modo a ultrapassar o risco identificado.

Em termos de bioacumulação, o valor do logaritmo Pow não é considerado sólido se considerarmos o método empregue (agitação em frasco). O atual conjunto de dados não permite a avaliação da bioacumulação e, por conseguinte, não é possível excluir a bioacumulação da doramectina.

Relativamente ao impacto ambiental com a utilização de Prontax 10 mg/ml solução injetável em ovinos, o CVMP considerou que, nos termos da diretriz do CVMP, apenas os bovinos estão envolvidos no cenário "excreção direta para as águas de superfície". Por conseguinte, este cenário não foi tido em conta para os ovinos. Relativamente ao cenário de escoamento, considerando que a CPAbovinos mais elevada (0,84 µg/kg) é superior à CPAovinos mais elevada (0,48 µg/kg), a conclusão relativa aos bovinos pode ser extrapolada para os ovinos. Considerou-se que os organismos aquáticos não estavam em risco na sequência da entrada da doramectina nas massas de águas de superfície por escoamento devido à utilização nos ovinos.

Não existem estudos específicos disponíveis relativos a ovinos relacionados com a fauna do estrume. Na ausência de dados, propõe-se que o risco que o estrume dos ovinos representa para a fauna do estrume seja considerado semelhante ao risco que resulta do tratamento dos bovinos.

Para abordar os riscos identificados para os organismos aquáticos e a fauna do estrume, bem como as eventuais incertezas relativamente à bioacumulação, recomendam-se as seguintes medidas de mitigação dos riscos:

O seguinte texto é proposto para a secção 4.5 (precauções especiais de utilização):

A doramectina é muito tóxica para a fauna do estrume e os organismos aquáticos, podendo acumular-se em sedimentos.

O risco para os ecossistemas aquáticos e a fauna do estrume pode ser reduzido evitando uma utilização demasiado frequente e repetida da doramectina (e medicamentos da mesma classe de antihelmínticos) em bovinos e ovinos.

O risco para os ecossistemas aquáticos será reduzido mantendo os bovinos tratados afastados das massas de água durante duas a cinco semanas após o tratamento.

O seguinte texto deve ser incluído na secção 5.3 do RCM (impacto ambiental):

Tal como sucede com outras lactonas macrocíclicas, a doramectina tem o potencial para afetar de forma adversa organismos não-alvo. Após o tratamento, pode verificar-se uma excreção de níveis potencialmente tóxicos de doramectina ao longo de um período de várias semanas. As fezes contendo doramectina excretadas para as pastagens pelos animais tratados podem reduzir a abundância de organismos que se alimentam do estrume, o que pode ter impacto na degradação do estrume.

A doramectina é muito tóxica para os organismos aquáticos e pode acumular-se em sedimentos.

Intervalo de segurança para os bovinos

Os seguintes LMR foram estabelecidos na UE para a substância ativa doramectina (Quadro 1 do Anexo do Regulamento (UE) n.º 37/2010) relativamente a todos os mamíferos destinados à produção de alimentos:

Músculo:	40 µg/kg
Tecido adiposo:	150 µg/kg
Fígado:	100 µg/kg
Rim:	60 µg/kg

Foi estabelecido um intervalo de segurança de 63 dias relativamente aos bovinos para o medicamento de referência. Desde a autorização do medicamento de referência, os LMR para a substância ativa, a doramectina, foram aumentados (para os níveis mostrados acima) e foram apresentados dados relativos a resíduos para fundamentar um intervalo de segurança mais curto para os bovinos.

Sete estudos de resíduos foram disponibilizados e avaliados pelo CVMP para a avaliação do intervalo de segurança para os bovinos.

Todos, menos um, foram estudos segundo as BPL e foram levados a cabo com a mesma formulação (mais ou menos marcador radioativo). Dois dos estudos de resíduos foram levados a cabo utilizando uma via de administração diferente da prevista para o medicamento e, por conseguinte, não foram considerados relevantes para a avaliação.

O local de injeção foi o tecido com a taxa mais baixa de depleção dos resíduos e, por conseguinte, os resultados decorrentes do local da injeção serviram de base para a definição do intervalo de segurança.

Um dos estudos de resíduos não incluiu amostragem no local da injeção e, por conseguinte, não foi tido em conta para a determinação do intervalo de segurança.

Os quatro estudos restantes são resumidos de seguida.

Realizou-se um estudo de depleção dos tecidos em 1989 seguindo as BPL em vitelos (3 grupos de 4 animais), na sequência de uma única administração subcutânea de doramectina, na dose recomendada de 200 µg/kg pc.

Os resíduos da doramectina foram inferiores ao LMR muscular, no local da injeção, 35 dias após o tratamento.

O estudo não está em conformidade com a Nota de orientação do CVMP relativa à abordagem para a harmonização dos intervalos de segurança (EMEA/CVMP/036/95/final), nem com a norma orientadora sobre resíduos no local da injeção (EMEA/CVMP/542/03-FINAL), dado que não foram colhidas amostras no local da injeção, ao contrário do recomendado na norma orientadora atual (ou seja, com um núcleo separado mais o tecido circundante).

Realizou-se um estudo de depleção dos tecidos em 1991 seguindo as BPL em vitelos (18 animais), na sequência de uma única administração subcutânea de doramectina, na dose recomendada de 200 µg/kg pc.

O estudo não está em conformidade com a Nota de orientação sobre resíduos no local da injeção (EMEA/CVMP/542/03-FINAL), dado que não foram colhidas amostras no local da injeção, conforme recomendado na norma orientadora atual (ou seja, com um núcleo separado mais o tecido circundante), e o peso da amostra foi baixo, apenas entre 201 e 359 g.

Constatou-se que os resíduos são altamente variáveis entre os animais. Os resíduos da doramectina situaram-se acima do LMR muscular no local da injeção em todos os animais, 35 dias após a administração, que é o último ponto temporal relativamente ao qual existem dados.

Realizou-se um estudo de depleção dos tecidos em 2003, não conforme com as BPL, em bovinos (24 animais), na sequência de uma única administração subcutânea de doramectina, na dose recomendada de 200 µg/kg pc. O relatório do estudo é muito breve e os pesos dos animais não foram fornecidos. Os tamanhos das amostras dos locais da injeção não foram indicados e as amostras do anel circundante não foram recolhidas. Os locais da injeção nos dias 35 e 56 não foram testados.

Os resíduos do local da injeção foram altamente variáveis entre os animais. Os resíduos individuais da doramectina continuaram a situar-se acima do LMR muscular no local da injeção 49 dias após a administração, que é o último ponto temporal relativamente ao qual existem dados.

Realizou-se um estudo de depleção dos tecidos em 2002 seguindo as BPL em bovinos (34 animais), na sequência de duas administrações subcutâneas de doramectina, na dose recomendada de 200 µg/kg pc, com um intervalo de 7 dias entre as doses.

Foram realizadas duas administrações subcutâneas em vez de uma, o que provocou um maior número de locais de injeção. Os grupos incluíram mais animais do que o número mínimo recomendado na norma orientadora relativa ao intervalo de segurança (EMEA/CVMP/036/95/final): 6 animais por grupo em vez de 4. Os pesos dos animais foram inferiores a 250 kg. Só foram recolhidas amostras nos locais da injeção (500-600 g).

O estudo foi realizado de forma correta, mas não totalmente em conformidade com a norma orientadora sobre resíduos no local da injeção (EMEA/CVMP/542/03-FINAL), dado que não foi recolhida uma amostra do anel circundante. É necessário ter em conta que o estudo (2002) antecede a introdução dessa norma orientadora (2005). Não é possível excluir a possibilidade de os locais de injeção reais estarem em falta neste estudo.

Os resíduos individuais da doramectina foram inferiores aos LMR nos locais da injeção 35 dias após o tratamento.

Este estudo foi considerado o mais adequado para basear um intervalo de segurança para carne e vísceras nos bovinos, ainda que todos os dados relevantes devam ser tomados em conta na avaliação. Apesar de este estudo ter sido realizado de forma correta, não é possível ignorar outros estudos, exceto no caso de existir um motivo sólido para tal (por exemplo, evidência de erros). Mais especificamente, o Comité considerou não ser possível ignorar achados de outros estudos que mostram resíduos superiores aos LMR musculares nos últimos pontos temporais medidos aos 35 e aos 49 dias.

Além disso, os estudos mostraram uma elevada variabilidade dos resíduos nas amostras do local da injeção e nenhum respeitou totalmente as atuais normas orientadoras.

Observaram-se diferenças significativas entre os estudos (intervalo entre 5 e 68 vezes), que não podem ser explicadas por diferentes pesos das amostras dos locais da injeção.

Com base nos dados do último estudo, foi possível calcular um intervalo de segurança de 54 dias. Contudo, tendo em conta a variabilidade observada nos estudos, o facto de nenhum dos estudos ter estado em conformidade total com a norma orientadora atual e ainda o facto de, numa série de estudos, os níveis de resíduos terem permanecido acima do LMR no último ponto temporal, considerou-se adequado adicionar uma margem de segurança de 30% para compensar as incertezas associadas ao conjunto global de dados. Isto resulta num intervalo de segurança de 70 dias.

O Comité registou que a versão final da informação do medicamento obtida durante o procedimento do Grupo de Coordenação no dia 210 inclui advertências específicas relativas às condições de utilização em bovinos de leite. Isto não fez parte desta consulta e, por conseguinte, não foi tido em conta pelo CVMP.

Avaliação risco-benefício

Prontax 10 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos e suínos contém doramectina como ingrediente ativo. O pedido foi apresentado de acordo com o n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, com a última redação que lhe foi dada, ou seja, trata-se de um pedido genérico.

Avaliação do benefício

Os benefícios não foram submetidos a esta consulta; foram abordados no procedimento descentralizado anterior.

Benefícios diretos

O medicamento tem indicações idênticas às do medicamento de referência. Nos bovinos, o medicamento destina-se ao tratamento e controlo dos ascarídeos gastrointestinais, vermes pulmonares, vermes oculares, estros, piolhos e ácaros da escabiose. Nos suínos, o medicamento destina-se ao tratamento dos ácaros da escabiose, ascarídeos gastrointestinais, vermes pulmonares, vermes renais e piolhos sugadores. Confere-lhes proteção contra a infeção ou reinfeção por *Sarcoptes scabiei* durante 18 dias.

Nos ovinos, o medicamento destina-se ao tratamento e controlo dos *Psoroptes ovis* (ácaros da sarna dos ovinos) e ao tratamento e controlo dos ascarídeos gastrointestinais e estros nasais.

Os parasitas internos e externos indicados para este medicamento são reconhecidos como causadores de perda significativa de produção e com impacto negativo no bem-estar animal.

O medicamento é aplicado por meio de uma única injeção subcutânea ou intramuscular.

Benefícios indiretos

Os benefícios adicionais deste medicamento são idênticos aos do medicamento de referência.

O medicamento reivindica uma eficácia persistente, ente 18 e 42 dias. A necessidade de tratamentos repetidos é reduzida relativamente a outros medicamentos antihelmínticos.

O medicamento tem uma ação dupla contra os endoparasitas e os ectoparasitas e pode reduzir o número de tratamentos com medicamentos diferentes.

Avaliação de riscos

Tal como sucedeu relativamente aos benefícios, a qualidade do medicamento não foi discutida pelo CVMP no âmbito deste procedimento de consulta.

Em termos gerais, relativamente aos benefícios, salvo os riscos identificados especificamente pela consulta (ARA e intervalo de segurança nos bovinos), prevê-se que todos os outros riscos sejam idênticos aos do medicamento de referência e não foram discutidos em qualquer aspeto pelo CVMP.

Em termos de segurança ambiental, além do facto de o conjunto de dados atual não permitir excluir a bioacumulação da doramectina, foi identificado um risco para o compartimento aquático com base nos dados de toxicidade disponíveis (toxicidade aguda relativamente a *Daphnia magna*), bem como um risco para a fauna do estrume exposta a estrume contendo resíduos quando o medicamento é utilizado em conformidade com a posologia recomendada. Por conseguinte, são consideradas necessárias medidas adequadas de mitigação dos riscos, conforme especificado na informação do medicamento.

Em termos de segurança do consumidor, recomenda-se um intervalo de segurança para carne e vísceras em bovinos de 70 dias.

Conclusões sobre a relação risco-benefício

A avaliação risco-benefício é considerada positiva desde que (1) as medidas recomendadas de mitigação dos riscos sejam adicionadas à literatura do medicamento relativamente ao risco para os organismos aquáticos e a fauna do estrume e (2) o intervalo de segurança para a carne e vísceras de bovinos seja estabelecido a 70 dias.

Fundamentos para a alteração da informação do medicamento

Considerando que:

- Com base nos dados da avaliação de riscos ambientais submetidos com o pedido, considerou-se ser necessário aplicar medidas de mitigação dos riscos para abordar os riscos identificados para os organismos aquáticos e a fauna do estrume, bem como as eventuais incertezas relativamente à bioacumulação;
- Com base nos dados relativos à depleção dos resíduos nos bovinos submetidos com o pedido, considerou-se ser adequado estabelecer um intervalo de segurança de 70 dias relativamente a carne e vísceras de bovinos;

o CVMP concluiu que as objeções apresentadas pelos Países Baixos e a França não devem impedir a concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado para Prontax 10 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos e suínos e nomes associados (ver Anexo I), dado que a relação risco-benefício global do medicamento é positiva, sujeita às alterações recomendadas na informação do medicamento estabelecida no Anexo III.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes do resumo das características do medicamento veterinário, cartonagem e folheto informativo

O resumo das características do medicamento veterinário, cartonagem e folheto informativo válidos são as versões finais estabelecidas no procedimento do Grupo de Coordenação com as alterações seguintes:

Acrescentar o texto seguinte nas secções relevantes da informação sobre o medicamento veterinário:

Resumo das Características do Medicamento Veterinário

4.5 Precauções especiais de utilização

.....

Precauções especiais para utilização em animais

A doramectina é muito tóxica para os organismos aquáticos e a fauna coprófila e pode acumular-se nos sedimentos.

O risco para os ecossistemas aquáticos e a fauna coprófila pode ser reduzido evitando-se o uso muito frequente e repetido de doramectina (e medicamentos da mesma classe de anti helmínticos) em bovinos e ovinos.

O risco para os ecossistemas aquáticos pode ser ainda mais reduzido mantendo os bovinos afastados de cursos de água entre duas a cinco semanas após o tratamento.

4.11 Intervalo(s) de segurança

BOVINOS:

Carne e vísceras: 70 dias.

.....

5.3 Impacto ambiental

Tal como outras lactonas macrocíclicas, a doramectina tem potencial para afetar de modo adverso organismos não alvos. Após o tratamento, a excreção de níveis potencialmente tóxicos de doramectina pode acontecer durante várias semanas. As fezes contendo doramectina excretadas no pasto pelos animais tratados pode reduzir a quantidade de organismos coprófilos o que pode ter impacto na degradação dos solos.

A doramectina é muito tóxica para os organismos aquáticos e a fauna coprófila e pode acumular-se nos sedimentos.

.....

Cartonagem

8. Intervalo(s) de segurança

BOVINOS:

Carne e vísceras: 70 dias.

.....

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO

A doramectina é muito tóxica para os organismos aquáticos e a fauna coprófila e pode acumular-se nos sedimentos.

Tal como outras lactonas macrocíclicas, a doramectina tem potencial para afetar de modo adverso organismos não alvos. Após o tratamento, a excreção de níveis potencialmente tóxicos de doramectina pode acontecer durante várias semanas. As fezes contendo doramectina excretadas no pasto pelos animais tratados pode reduzir a quantidade de organismos coprófilos o que pode ter impacto na degradação dos solos.

O risco para os ecossistemas aquáticos e a fauna coprófila pode ser reduzido evitando-se o uso muito frequente e repetido de doramectina (e medicamentos da mesma classe de anti helmínticos) em bovinos e ovinos.

O risco para os ecossistemas aquáticos pode ser ainda mais reduzido mantendo os bovinos afastados de cursos de água entre duas a cinco semanas após o tratamento.

.....

Folheto informativo

10. Intervalo(s) de segurança

BOVINOS:

Carne e vísceras: 70 dias.

.....

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

A doramectina é muito tóxica para os organismos aquáticos e a fauna coprófila e pode acumular-se nos sedimentos.

Tal como outras lactonas macrocíclicas, a doramectina tem potencial para afetar de modo adverso organismos não alvos. Após o tratamento, a excreção de níveis potencialmente tóxicos de doramectina pode acontecer durante várias semanas. As fezes contendo doramectina excretadas no pasto pelos animais tratados pode reduzir a quantidade de organismos coprófilos o que pode ter impacto na degradação dos solos.

O risco para os ecossistemas aquáticos e a fauna coprófila pode ser reduzido evitando-se o uso muito frequente e repetido de doramectina (e medicamentos da mesma classe de anti helmínticos) em bovinos e ovinos. O risco para os ecossistemas aquáticos pode ser ainda mais reduzido mantendo os bovinos afastados de cursos de água entre duas a cinco semanas após o tratamento.

.....