

BILAG I

**LISTE OVER NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE, INDGIVELSESVÆJE,
DYREARTER OG INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN I
MEDLEMSLANDENE OG NORGE**

Medlemsland	Indehaver af Markedsførings- tilladelsen	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej	Dyrearter
Østrig	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrig	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Opløsning	Kutan	Kvæg
Belgien	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgien	EPRINEX POUR-ON	5 mg/ml	Opløsning til udvortes brug	Kutan	Kvæg inklusive lakterende køer
Danmark	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Det Forenede Kongerige	Eprinex Vet	5 mg/ml	Pour-on, opløsning	Kutan	Kvæg
Finland	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrig	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Pour-on, opløsning	Kutan	Kvæg
Frankrig	Merial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrig	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Kutan opløsning	Kutan	Kvæg
Tyskland	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Tyskland	Eprinex Pour-on	0,5 g / 100 ml	Opløsning	Kutan	Kvæg
Irland	Merial Animal Health Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Det Forenede Kongerige	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0,5 % w/v	Pour-on, opløsning	Kutan	Slagte- og malkekvæg inklusive lakterende malkekvæg

Medlemsland	Indehaver af Markedsførings-tilladelsen	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej	Dyrearter
Italien	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Italien	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Opløsning til udvortes brug	Kutan	Slagte- og malkekvæg (inklusive lakterende køer)
Luxemborg	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgien	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Opløsning til udvortes brug	Kutan	Kvæg inklusive lakterende køer
Nederlandene	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Nederlandene	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033	5 mg/ml	Opløsning	Kutan	Kvæg
Portugal	Merial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Portugal	Eprinex Pour-On	5 mg/ml	Pour-on	Kutan	Slagte- og malkekvæg
Spanien	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Spanien	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Opløsning	Kutan	Kvæg og malkekøer
Sverige	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrig	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Pour-on, opløsning	Kutan	Lakterende og ikke-lakterende kvæg
Det Forenede Kongerige	Merial Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Det Forenede Kongerige	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0,5% w/v	Pour-on, opløsning	Kutan	Slagte- og malkekvæg inklusive lakterende malkekøer
Norge	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrig	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Kutan opløsning	Kutan	Kvæg (inklusive lakterende malkekøer)

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

1. Indledning og baggrund

Eprinex pour-on-produkterne indeholder eprinomectin, som er et halvsynetisk avermectin til behandling af interne og eksterne parasitter hos kvæg, herunder lakterende køer. Produktet er blevet tilladt i Den Europæiske Union (alle medlemsstater undtagen Grækenland) og i Norge som en pour-on-opløsning til lokal påføring. Tilbageholdelsestiden for væv til konsum varierer meget i de forskellige medlemsstater, idet den er fastsat til mellem nul og 21 døgn. Tilbageholdelsestiden for mælk er overalt fastsat til nul døgn.

Den 18. juni 2003 anmodede Tyskland CVMP om at afgive en udtalelse, jf. artikel 34 i Rådets direktiv 2001/82/EF, om de kompetente nationale myndigheders afvigende afgørelser vedrørende tilbageholdelsestiden for kød og indmad i forbindelse med udstedelsen af markedsføringstilladelserne for Eprinex pour-on-produkterne.

På mødet den 23. juli 2003 vedtog CVMP at indlede en henvisningsprocedure i overensstemmelse med artikel 34 i Rådets direktiv 2001/82/EF for Eprinex pour-on-produkter indeholdende eprinomectin. De anførte spørgsmål vedrørte tilbageholdelsestiden og blev forelagt indehaverne af markedsføringstilladelsen den 28. juli 2003. Besvarelserne blev forelagt den 25. november 2003.

CVMP havde tidligere evalueret eprinomectin med henblik på fastsættelsen af maksimalgrænseværdierne for restkoncentrationer (MRL) i overensstemmelse med Rådets forordning 2377/90. CVMP fastsatte et toksikologisk ADI på 5 µg/kg legemsvægt (300 µg/person) for eprinomectin baseret på et NOEL på 1,0 mg/kg legemsvægt/dag for mydriasis og fokal neuronal degeneration af nervesystemet observeret under den 53 uger lange toksikologiske undersøgelse af beaglehunde med en sikkerhedsfaktor på 200.

Eprinomectin blev indføjet i bilag I til Rådets forordning 2377/90, og maksimalgrænseværdierne for restkoncentrationer i kvæg blev fastsat til følgende:

Muskel: 50 µg/kg
Fedt: 250 µg/kg
Lever: 1500 µg/kg
Nyre: 300 µg/kg
Mælk: 20 µg/kg

2. Drøftelse

2.1 Undersøgelse af depletering af restkoncentrationer

Der blev med henblik på udvalgets undersøgelse forelagt en undersøgelse med radiomærkning og tre uden til fastlæggelse af depleteringen af restkoncentrationer hos kvæg. Alle undersøgelser var udført i overensstemmelse med GLP-retningslinjerne og under anvendelse af den lægemiddelform, der var markedsført i alle berørte medlemsstater og Norge, med en korrekt dosering. I alle undersøgelser indgik udelukkende prøver af perirenalt fedt, og restkoncentrationerne i fedtet på påføringsstedet blev ikke undersøgt, hvilket dog ikke anses for at vanskeliggøre fastsættelsen af en passende tilbageholdelsestid.

Undersøgelsen med radiomærkning omfattede 14 stude og kvier på otte til 10 måneder, som fik påført [5-3]H-radiomærket eprinomectin lokalt i en enkelt dosis på 0,5 mg/kg legemsvægt. Dyrene blev slagtet tre ad gangen 7, 14, 21 og 28 døgn efter behandlingen. Der blev udtaget vævsprøver fra muskler, perirenalt fedt, nyrer og muskler fra påføringsstedet. Restkoncentrationen af markører blev fastlagt ved hjælp af en anerkendt HPLC-fluorescensmetode med en detektionsgrænse på 1 µg/kg og en kvantificeringsgrænse på 2 µg/kg.

Restkoncentrationerne lå under MRL-værdierne for alle kontrollerede punkter. Dyrene blev imidlertid først slagtet efter en tilbageholdelsestid på syv døgn eller mere, hvorfor det ikke kan udelukkes, at MRL blev overskredet på et tidligere tidspunkt. Restkoncentrationerne i muskelvæv fra påføringsstedet var meget varierende, idet den største koncentration fandtes i en 28-døgns prøve, som var den senest udtagne prøve, og som præsenterede en større restkoncentration end muskelvævet (i forholdet ca. 3-4).

I en undersøgelse uden radiomærkning blev 17 stude og 17 køer på 17-20 måneder behandlet lokalt med eprinomectin i en enkelt dosis på 0,5 mg/kg legemsvægt. Dyrene blev slagtet fem ad gangen på dag 10, 17, 24, 34, 44 og 55 efter behandlingen. To ubehandlede dyr blev slagtet et døgn inden behandlingen, og to andre 23 døgn efter behandlingen. Der blev udtaget vævsprøver fra muskel, perirenalt fedt, lever, nyre og muskel fra påføringsstedet. Restkoncentrationen af markører blev fastlagt ved hjælp af en godkendt HPLC-fluorescensmetode med en detektionsgrænse på 1 µg/kg og en kvantificeringsgrænse på 2 µg/kg.

Restkoncentrationerne lå under MRL-værdierne for alle kontrollerede punkter. Dyrene blev imidlertid først slagtet efter en tilbageholdelsestid på 10 døgn eller mere, hvorfor det ikke kan udelukkes, at MRL blev overskredet på et tidligere tidspunkt.

I en anden undersøgelse uden radiomærkning blev 14 stude og 13 køer på 12-19 måneder behandlet lokalt med eprinomectin i en enkelt dosis på 0,5 mg/kg legemsvægt. Dyrene blev slagtet fem ad gangen et halvt, et, tre, fem og syv døgn efter behandlingen. To ubehandlede dyr blev slagtet to døgn inden behandlingen. Der blev udtaget vævsprøver fra muskel, perirenalt fedt, lever, nyre og muskel fra påføringsstedet. Restkoncentrationen af markører blev fastlagt ved hjælp af en godkendt HPLC-fluorescensmetode med en detektionsgrænse på 1 µg/kg og en kvantificeringsgrænse på 2 µg/kg.

Restkoncentrationerne i vævet var højest efter tre dage, hvorefter de var faldende og ikke på noget tidspunkt oversteg MRL.

I den tredje undersøgelse uden radiomærkning blev 12 ikke-drøvtyggende kalve på 11-13 uger behandlet lokalt med eprinomectin i en enkelt dosis på 0,5 mg/kg legemsvægt. Dyrene blev slagtet tre ad gangen på dag et, tre, syv og 14 efter behandlingen. Et ubehandlet kontroldyr blev slagtet lige inden behandlingen, og et andet 14 døgn senere. Der blev udtaget vævsprøver fra muskel, perirenalt fedt, lever, nyre og muskel fra påføringsstedet. Restkoncentrationen af markører blev fastlagt ved hjælp af en godkendt HPLC-fluorescensmetode med en detektionsgrænse på 1 µg/kg og en kvantificeringsgrænse på 2 µg/kg.

Plasma- og restkoncentrationsniveauet var højere hos ikke-drøvtyggende kalve end hos voksent kvæg, og det tog længere tid at nå et maksimumniveau. Restkoncentrationerne i væv var størst efter syv døgn. Restkoncentrationerne i væv oversteg MRL efter et døgn (i fedt og muskel) og efter syv døgn (i lever, fedt og muskel), men lå under MRL 14 døgn efter behandlingen. Restkoncentrationerne i denne undersøgelse viste store udsving.

2.2 Beregning af tilbageholdelsestiden

Alle fire undersøgelser blev anset for at være relevante for fastsættelsen af tilbageholdelsestiden. Den blev beregnet ved hjælp af en statistisk metode eller en alternativ metode afhængigt af omstændighederne i overensstemmelse med CVMP's notat med retningslinjer for harmonisering af tilbageholdelsestiden (EMA/CVMP/036/95). For tre undersøgelser gjorde de anførte data det muligt at anvende den statistiske metode. Tilbageholdelsestiden blev beregnet til 15 dage for to undersøgelser og til tre dage for den tredje baseret på depleteringen i lever. Det var ikke muligt at anvende den statistiske metode på den fjerde undersøgelse som følge af de store udsving i de anvendte data. Den alternative metode gav en tilbageholdelsestid på 14 døgn plus en sikkerhedsmargin baseret på depleteringen i lever, fedt og muskel for den fjerde undersøgelse. Denne metode gav syv døgn plus en sikkerhedsmargin for den første undersøgelse, 10 døgn plus en sikkerhedsmargin for den anden undersøgelse og et halvt døgn plus en sikkerhedsmargin for den tredje. Generelt mentes en tilbageholdelsestid på 15 døgn at give en passende sikkerhed for at nedbringe restkoncentrationen under MRL.

3. Konklusioner og anbefalinger

Resultaterne af de fire forskellige undersøgelser af depleteringen af restkoncentrationer i voksent kvæg og i kalve viser, at den længste beregnede tilbageholdelsestid for kød og indmad er 15 døgn (med den statistiske metode) eller 14 døgn plus en sikkerhedsmargin (med den alternative metode). Derfor anbefalede CVMP, at der for markedsføringstilladelser for pour-on-opløsninger, der indeholder eprinomectin til lokal behandling af kvæg under betegnelsen Eprinex eller varianter af dette navn som angivet i bilag I, fastsættes en tilbageholdelsestid for kød og indvolde på 15 døgn. Tilbageholdelsestiden for mælk på nul døgn i alle berørte medlemsstater og Norge forbliver uændret.