

ANHANG I

LISTE DER NAMEN, PHARMAZEUTISCHEN FORMEN, ARTEN DER ANWENDUNG, ZIELTIERARTEN UND INHABER DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN EU MITGLIEDSSTAATEN UND NORWEGEN

Mitgliedsstaat	Firmenname	Handelsname	Stärke	Pharmazeutische Form	Art der Anwendung	Tierart
Österreich	Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankreich	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Lösung	Lokale Anwendung	Rind
Belgien	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgien	EPRINEX POUR-ON	5 mg/ml	Lösung zur äußerlichen Anwendung	Lokale Anwendung	Rind, einschließlich milchgebenden Kühen
Dänemark	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Vereinigtes Königreich	Eprinex Vet	5 mg/ml	Lösung zum Übergießen	Lokale Anwendung	Rind
Finnland	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankreich	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Lösung zum Übergießen	Lokale Anwendung	Rind
Frankreich	Mérial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Frankreich	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Lokale Anwendung	Rind
Deutschland	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Deutschland	Eprinex Pour-on	0.5 g / 100 ml	Lösung	Lokale Anwendung	Rind
Irland	Merial Ltd. Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Vereinigtes Königreich	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0.5 % w/v	Lösung zum Übergießen	Lokale Anwendung	Rind, zur Fleisch- und Milchproduktion genutzt, einschließlich laktierenden Milchkühen
Italien	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Italien	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Lösung zur äußerlichen Anwendung	Lokale Anwendung	Rind, zur Fleisch- und Milchproduktion genutzt (einschließlich milchgebenden Kühen)

Mitgliedsstaat	Firmenname	Handelsname	Stärke	Pharmazeutische Form	Art der Anwendung	Tierart
Luxemburg	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgien	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Lösung zur äußerlichen Anwendung	Lokale Anwendung	Rind, einschließlich milchgebenden Kühen
Niederlande	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Niederlande	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033	5 mg/ml	Lösung	Lokale Anwendung	Rind
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	Lokale Anwendung	Rind, zur Fleisch- und Milchproduktion genutzt
Spanien	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Spanien	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Lösung	Lokale Anwendung	Rind und Milchkühe
Schweden	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankreich	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Lösung zum Übergießen	Lokale Anwendung	Milchgebende und nicht milchgebende Rinder
Vereinigtes Königreich	Merial Ltd. Sandringham House Harlow Business Park Harlow Essex CM19 5TG Vereinigtes Königreich	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0.5% w/v	Lösung zum Übergießen	Lokale Anwendung	Rind, zur Fleisch- und Milchproduktion genutzt, einschließlich laktierenden Milchkühen
Norway	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankreich	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Lokale Anwendung	Rind (einschließlich laktierenden Milchkühen)

ANHANG II
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Einführung und Hintergrund

Eprinex-Produkte zum Aufgießen (Eprinex Pour-On) enthalten Eprinomectin, eine halbsynthetische Verbindung aus der Familie der Avermectine zur Behandlung von Endo- und Ektoparasiten bei Rindern einschließlich Milch gebender Kühe. Das Produkt ist in der Europäischen Union (alle Mitgliedstaaten außer Griechenland) und in Norwegen als Lösung zum Aufgießen zur lokalen Anwendung zugelassen. Die von den verschiedenen Mitgliedstaaten festgelegten Wartezeiten für essbare Gewebe weichen mit 0 bis 21 Tagen erheblich voneinander ab. Die Wartezeit für Milch wurde einheitlich auf 0 Tage festgesetzt.

Am 18. Juni 2003 beantragte Deutschland beim CVMP ein Gutachten gemäß Artikel 34 der Richtlinie 2001/82/EG des Rates in Bezug auf die abweichenden Entscheidungen der zuständigen nationalen Behörden über die Wartezeiten für essbare Gewebe (Fleisch und Innereien) bei der Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Eprinex-Produkten zum Aufgießen.

Der CVMP entschied auf seiner Sitzung am 23. Juli 2003, ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 34 der Richtlinie 2001/82/EG des Rates für die Eprinomectin enthaltenden Eprinex-Produkte zum Aufgießeneinzuleiten. Die angegebenen Fragen betrafen die Wartezeiten und wurden am 28. Juli 2003 den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt. Die Antworten wurden am 25. November 2003 vorgelegt.

Der CVMP hatte Eprinomectin bereits im Rahmen der Festsetzung von Rückstandshöchstmengen (MRLs) gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates beurteilt. Der CVMP setzte auf der Grundlage des in der 53-wöchigen Toxizitätsstudie an Beagle-Hunden beobachteten NOEL-Wertes von 1,0 mg/kg KG/Tag für Mydriasis und fokale neuronale Degeneration des Nervensystems und unter Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 200 eine toxikologische ATD (ADI) von 5 µg/kg KG (300 µg/Person) für Eprinomectin fest.

Eprinomectin wurde in Anhang I der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates aufgenommen, und die folgenden Rückstandshöchstmengen wurden für Rinder festgesetzt:

Muskel: 50 µg/kg
Fett: 250 µg/kg
Leber: 1500 µg/kg
Niere: 300 µg/kg
Milch: 20 µg/kg

2. Diskussion

2.1 Untersuchungen über die Depletion von Rückständen

Für das Verfahren wurden eine Untersuchung über die Depletion von Rückständen mit radioaktiv markierter Substanz und drei Untersuchungen über die Depletion von Rückständen mit nicht radioaktiv markierter Substanz an Rindern vorgelegt. Alle Studien wurden gemäß GLP-Richtlinien (Gute Laborpraxis) und unter Verwendung der in allen betroffenen Mitgliedstaaten und Norwegen in Verkehr befindlichen Formulierung in der korrekten Dosierung durchgeführt. In allen Studien wurde nur perirenales Fett als Probe entnommen, und die Rückstandskonzentration im Fettgewebe an der Applikationsstelle wurde nicht untersucht. Nach Ansicht des Ausschusses bereitet dies jedoch keine Schwierigkeiten bei der Festsetzung einer angemessenen Wartezeit.

In der Studie mit radioaktiv markierter Substanz wurden 14 Ochsen und Färsen im Alter von 8-10 Monaten äußerlich mit [5-3]H-radioaktiv markiertem Eprinomectin in einer Einzeldosis von 0,5 mg/kg KG behandelt. An den Tagen 7, 14, 21 und 28 nach der Behandlung wurden jeweils 3 der Tiere geschlachtet. Es wurden Gewebeproben aus Muskeln, perirenalem Fett, Leber, Niere und Muskeln an der Applikationsstelle entnommen. Die Marker-Rückstandskonzentrationen wurden mit einer validierten HPLC-Fluoreszenzmethode mit einer Nachweisgrenze von 1 µg/kg und einer Bestimmungsgrenze von 2 µg/kg bestimmt.

Die Rückstände lagen zu allen Messzeitpunkten unter den MRL-Werten. Die Tiere wurden jedoch erst ab einer Wartezeit von 7 Tagen geschlachtet, weshalb nicht auszuschließen war, dass die MRL zu früheren Zeitpunkten überschritten wurden. Die Rückstandskonzentrationen im Muskelgewebe an der Applikationsstelle zeigten eine große Variationsbreite, wobei die höchste Konzentration in einer Probe nach 28 Tagen, dem spätesten Messzeitpunkt der Studie, festgestellt wurde und die Rückstandskonzentrationen höher (um den Faktor von etwa 3-4) als in sonstigem Muskelgewebe waren.

In einer Studie mit nicht radioaktiv markierter Substanz wurden 17 männliche kastrierte und 17 weibliche Fleischerinder im Alter von 17 bis 20 Monaten äußerlich mit Eprinomectin in einer Einzeldosis von 0,5 mg/kg

KG behandelt. An den Tagen 10, 17, 24, 34, 44 und 55 nach der Behandlung wurden jeweils fünf der Tiere geschlachtet. Zwei unbehandelte Kontrolltiere wurden am Tag vor der Behandlung und zwei weitere 23 Tage nach der Behandlung geschlachtet. Es wurden Gewebeproben aus Muskeln, perirenalem Fett, Leber, Niere und Muskeln an der Applikationsstelle entnommen. Die Marker-Rückstandskonzentrationen wurden mit einer validierten HPLC-Fluoreszenzmethode mit einer Nachweisgrenze von 1 µg/kg und einer Bestimmungsgrenze von 2 µg/kg bestimmt.

Die Rückstandskonzentrationen lagen zu allen Messzeitpunkten unter den MRL-Werten. Die Tiere wurden jedoch erst ab einer Wartezeit von 10 Tagen geschlachtet, weshalb nicht auszuschließen war, dass die MRL zu früheren Zeitpunkten überschritten wurden.

In einer zweiten Studie mit nicht radioaktiv markierter Substanz wurden 14 männliche kastrierte und 13 weibliche Rinder im Alter von 12-19 Monaten äußerlich mit Eprinomectin in einer Einzeldosis von 0,5 mg/kg KG behandelt. Je fünf der Tiere wurden 0,5, 1, 3, 5 und 7 Tage nach der Behandlung geschlachtet. Zwei unbehandelte Kontrolltiere wurden zwei Tage vor der Behandlung geschlachtet. Es wurden Gewebeproben aus Muskeln, perirenalem Fett, Leber, Nieren und Muskeln an der Applikationsstelle entnommen. Die Marker-Rückstandskonzentrationen wurden mit einer validierten HPLC-Fluoreszenzmethode mit einer Nachweisgrenze von 1 µg/kg und einer Bestimmungsgrenze von 2 µg/kg bestimmt.

Die Rückstandskonzentrationen waren nach 3 Tagen am höchsten, nahmen danach ab und überschritten zu keinem Zeitpunkt die MRL-Werte.

In der dritten Studie mit nicht radioaktiv markierter Substanz wurden 12 männliche nicht ruminierende Kälber im Alter von 11 bis 13 Wochen äußerlich mit Eprinomectin in einer Einzeldosis von 0,5 mg/kg KG behandelt. An den Tagen 1, 3, 7 und 14 nach der Behandlung wurden je drei der Tiere geschlachtet. Ein unbehandeltes Kontrolltier wurde unmittelbar vor der Behandlung und ein weiteres nach 14 Tagen geschlachtet. Es wurden Gewebeproben aus Muskeln, perirenalem Fett, Leber, Niere und Muskeln an der Applikationsstelle entnommen. Die Marker-Rückstandskonzentrationen wurden mit einer validierten HPLC-Fluoreszenzmethode mit einer Nachweisgrenze von 1 µg/kg und einer Bestimmungsgrenze von 2 µg/kg bestimmt.

Die Plasma- und Rückstandskonzentrationen waren bei nicht ruminierenden Kälbern höher als bei erwachsenen Rindern, und es dauerte länger, bis der Höchstwert erreicht war. Die Geweberückstandskonzentrationen waren nach 7 Tagen am höchsten. Die Geweberückstandswerte überschritten nach einem Tag (in Fett und Muskel) und nach 7 Tagen (in Leber, Fett und Muskel) die MRL-Werte, lagen jedoch 14 Tage nach der Behandlung unter den MRL-Werten. Die Rückstandskonzentrationen zeigten in dieser Studie eine große Variationsbreite.

2.2 Berechnung der Wartezeiten

Alle vier Studien wurden als relevant für die Festsetzung der Wartezeit betrachtet. Die Wartezeit wurde gemäß der Leitlinien („Note for Guidance“) des CVMP zur Harmonisierung von Wartezeiten (EMA/CVMP/036/95) entweder mit dem statistischen Ansatz oder dem alternativen Ansatz berechnet. Bei drei Studien ermöglichten die Daten die Anwendung des statistischen Ansatzes. Die berechnete Wartezeit betrug auf der Grundlage der Depletion aus der Leber für zwei der Studien 15 Tage und für die dritte Studie 3 Tage. Für die vierte Studie konnte die statistische Methode aufgrund der großen Variationsbreite des Datensatzes nicht verwendet werden. Die alternative Methode ergibt für die vierte Studie auf der Grundlage der Depletion aus Leber, Fett und Muskel eine Wartezeit von 14 Tagen plus Sicherheitszuschlag. Diese Methode ergibt für die erste Studie eine Wartezeit von 7 Tagen plus Sicherheitszuschlag, für die zweite Studie 10 Tage plus Sicherheitszuschlag und für die dritte Studie 0 Tage. Insgesamt wird eine Wartezeit von 15 Tagen für angemessen erachtet, um die Depletion von Rückständen auf Werte unter den MRLs sicherzustellen.

3. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Auf der Grundlage der Ergebnisse der vier verschiedenen Untersuchungen über die Depletion von Rückständen bei erwachsenen Rindern und Kälbern beträgt die längste berechnete Wartezeit für essbare Gewebe (Fleisch und Innereien) 15 Tage (nach der statistischen Methode) oder 14 Tage plus Sicherheitszuschlag (nach der alternativen Methode). Deshalb empfahl der CVMP, dass für alle in Anhang I aufgeführten Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Lösungen zum Aufgießen mit dem Namen Eprinex oder Variationen dieses Namens, die Eprinomectin zur äußerlichen Anwendung bei Rindern enthalten, eine Wartezeit von 15 Tagen für essbare Gewebe (Fleisch und Innereien) festgesetzt wird. Die in allen betroffenen Mitgliedstaaten und in Norwegen festgesetzte Wartezeit von null Tagen für Milch bleibt unverändert.