

Anhang I

Liste der Namen, Darreichungsformen, Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Art der Anwendung, Antragsteller in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EEA	Antragsteller	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierarten	Art der Anwendung
Deutschland	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Nordirland	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Lösung zum Übergießen	Rind	Topische Anwendung
Niederlande	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Nordirland	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Lösung zum Übergießen	Rind	Topische Anwendung
Vereinigtes Königreich	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Nordirland	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Lösung zum Übergießen	Rind	Topische Anwendung

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Norbonex 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder und Milchkühe

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Norbonex 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder und Milchkühe

1. Einführung

Norbonex 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder und Milchkühe enthält Eprinomectin, ein synthetisches Avermectin. Der Wirkstoff ist gut bekannt und in Tierarzneimitteln enthalten, die derzeit in der EU für die Anwendung bei Rindern zugelassen sind.

Bei dem fraglichen Antrag, der im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens eingereicht wurde, handelt es sich um einen sogenannten Hybridantrag entsprechend Artikel 13 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EC in der geänderten Fassung mit Bezug auf das Referenztierarzneimittel Eprinex Lösung zum Übergießen für Rinder und Milchkühe, das im Vereinigten Königreich zugelassen ist. Referenzmitgliedstaat ist das Vereinigte Königreich. Die betroffenen Mitgliedstaaten sind Deutschland und die Niederlande.

Während des dezentralisierten Verfahrens stellte Deutschland potenzielle schwerwiegende Risiken fest. Es war der Auffassung, dass Eprinomectin potenziell eine PBT-Substanz (persistent, bioakkumulierbar und toxisch) sein könnte. Auf Grundlage der verfügbaren Daten werden die Kriterien für „P“ und „T“ erfüllt. Daher sollte die B-Komponente vollständig bewertet werden. Allerdings war Deutschland der Ansicht, dass in der Umweltverträglichkeitsprüfung keine akzeptablen Daten zur Bioakkumulation geliefert wurden, um das Kriterium für „B“ beurteilen zu können. Daher wurde gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG eine Befassung durch den CVMP eingeleitet.

2. Bewertung der vorgelegten Daten

Um den Bedenken, die während der Befassung aufkamen, entgegenzuwirken, legte der Antragsteller in Übereinstimmung mit den VICH-Leitlinien GL6¹ und GL38² und mit der CVMP-Leitlinie zur Unterstützung der VICH-Leitlinien GL6 und GL38 eine Umweltverträglichkeitsprüfung (UVP) vor (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)³. Darüber hinaus wurde über Risikominderungsmaßnahmen (RMM) nachgedacht. Es wurden entsprechende RMM zur Bekämpfung des Risikos für Dunginsekten vorgeschlagen. Auf der Grundlage der UVP wurden keine weiteren RMM vom Antragsteller vorgeschlagen. Unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten ist der Ausschuss bezüglich der Fragen, die in der aus Deutschland eingegangenen Mitteilung aufgeworfen wurden, zu folgenden Schlussfolgerungen gelangt:

Es wurde eine UVP in Übereinstimmung mit den VICH- und CVMP-Leitlinien für Norbonex 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder und Milchkühe vorgelegt. Sie lieferte alle erforderlichen

¹VICH GL6: Guideline on Environmental Impact Assessment (EIAS) for Veterinary Medicinal Products – Phase I (CVMP/VICH/592/98) – http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf

² VICH GL38: Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products Phase II (CVMP/VICH/790/03) – http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004393.pdf

³ CVMP Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005) – http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004386.pdf

Informationen, um Schlussfolgerungen hinsichtlich der Umweltrisiken durch die Anwendung dieses Tierarzneimittels zuzulassen. Die UVP entsprach vollständig den Datenanforderungen.

Eprinomectin-Rückstände werden über direkte Ausscheidungen auf die Weide in die Umwelt eingebracht. Da Eprinomectin ein Parasitizid ist, wurde eine Phase-II-Bewertung gemäß VICH GL38 für den Wirkstoff vorgelegt, um den Verbleib des Stoffes und die Auswirkungen auf Organismen, die in der Umwelt durch die Anwendung des Tierarzneimittels auftreten können, zu beurteilen.

Eprinomectin hat einen n-Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten (K_{OW} , angegeben als $\log K_{OW}$) von 6,5, was in einer gültigen K_{OW} -Studie gemäß Leitlinie 117 der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) geprüft wurde⁴. Das abgeleitete Bioakkumulationspotenzial und das Potenzial, als PBT-Verbindung erachtet zu werden, sowie eine Sekundärvergiftung wurden wie gemäß den VICH- und CVMP-Leitlinien erforderlich behandelt. Die Ergebnisse aus einer Studie zur Bioakkumulation nach OECD-Leitlinie 305⁵ zeigen, dass Eprinomectin sich wahrscheinlich nicht zu Spiegeln anreichern würde, die ein Risiko für Wasserorganismen darstellen würden. Ein Screening hinsichtlich der Eigenschaften als PBT, wie von den CVMP-Leitlinien gefordert, weist darauf hin, dass Eprinomectin die Kriterien für „P“ und „T“ erfüllt, jedoch nicht als „B“ erachtet wird. Als Schlussfolgerung wurde Eprinomectin nicht als PBT-Verbindung erachtet. Die Evaluierung hinsichtlich einer Sekundärvergiftung ergab für den Risikoquotienten Werte, die für terrestrische und aquatische Raubtiere <1 betragen und eine weitere Bewertung überflüssig machten.

Es wurden gültige Daten zur akuten und Entwicklungstoxizität von Eprinomectin bei Mistkäferlarven vorgelegt, die darauf hinweisen, dass die Werte für den Risikoquotienten für Dunginsekten >1 betragen. Zur weiteren Präzisierung dieses Risikos wurden keine zusätzlichen Studien durchgeführt, da in diesem Bereich derzeit kein Leitfaden verfügbar ist. Folglich wurden RMM zur Risikominderung für Dunginsekten in die Produktinformationen aufgenommen. Basierend auf den Daten zum Verbleib von Eprinomectin und dem Ergebnis der PBT-Bewertung wurde zusätzlich in Erwägung gezogen, die Beständigkeit im Boden zu behandeln.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einführung

Norbonex 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder und Milchkühe enthält Eprinomectin, ein synthetisches Avermectin. Der Wirkstoff ist gut bekannt und in Tierarzneimitteln enthalten, die derzeit in der EU für die Anwendung bei Rindern zugelassen sind.

Direkter therapeutischer Nutzen

Der Nutzen dieser Tierarzneimittel besteht in der Behandlung und Kontrolle von Infektionen aufgrund von Magen-Darm-Rundwürmern (ausgewachsene Tiere und viertes Larvenstadium), Lungenwürmern (ausgewachsene Tiere und viertes Larvenstadium), Dasselfliegen (Parasitenstadien), Krätzmilben, Läusen und Hornfliegen durch Anwendung dieses Tierarzneimittels.

⁴ OECD guidelines for the testing of chemicals, Test No. 117: Partition Coefficient (n-octanol/water), HPLC Method: http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-117-partition-coefficient-n-octanol-water-hplc-method_9789264069824-en

⁵ OECD guidelines for the testing of chemicals, Test No.305: Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure: <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264185296-en>

Risikobewertung

Qualität, Zieltiersicherheit, Anwendersicherheit, Rückstände und Resistenz wurden in diesem Befassungsverfahren nicht bewertet. Alle Risiken wurden jedoch während des dezentralisierten Verfahrens behandelt.

Es wurde eine UVP in Übereinstimmung mit den VICH- und CVMP-Leitlinien vorgelegt, die eine Mischung aus veröffentlichten und maßgeschneiderten Studien des Antragstellers enthielten und alle Aspekte des Umweltrisikos behandelten. Die Anwendung des Tierarzneimittels bildet ein Risiko für aquatische Organismen im Grund- und Oberflächenwasser sowie für die Dungfauna. Basierend auf den in der UVP festgestellten Risiken wurden RMM vorgeschlagen, um dem Risiko entgegenzuwirken.

Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominderung

Die RMM und Warnhinweise in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage wirken dem Risiko für die Dungfauna und aquatische Organismen entgegen, indem sie Hinweise für die Häufigkeit von Wiederbehandlungen, die Dauer der Ausscheidung von Eprinomectin und das Fernhalten von Wasserkörpern über zwei bis fünf Wochen nach der Behandlung geben. Eprinomectin erfüllt als Schlussfolgerung aus der PBT-Bewertung das Kriterium für „P“ und hat einen hohen Adsorptionskoeffizienten (K_{OC}). Diese Eigenschaften werden auch in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage mit der Information „... ist persistent im Boden und kann im Sediment akkumulieren“ behandelt. Diese Warnhinweise sind angemessen.

Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Norbonex 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder und Milchkühe wird als positiv erachtet.

Begründung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Norbonex 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder und Milchkühe

Unter Berücksichtigung aller schriftlich eingereichten Daten kam der CVMP zu dem Schluss, dass die UVP für Norbonex 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder und Milchkühe zeigt, dass nicht zu erwarten ist, dass das Tierarzneimittel ein Risiko für die Umwelt darstellt, wenn es wie in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels empfohlen angewendet wird, was die Einhaltung der empfohlenen RMM beinhaltet. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels kann als positiv erachtet werden.

Daher empfahl der CVMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Norbonex 5 mg/ml Lösung zum Übergießen für Rinder und Milchkühe mit einer Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates. Die geänderte Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels sowie die geänderte Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates sind in Anhang III aufgeführt.

Anhang III

**Änderungen in den jeweiligen Abschnitten der
Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und
der Packungsbeilage**

Als gültige Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (SPC), der Etikettierung und der Packungsbeilage sind die endgültigen Fassungen zu betrachten, die während des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielt wurden, mit folgender Änderung:

Der folgende Text muss in den entsprechenden Abschnitten der Produktinformation eingefügt werden:

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

.....

iii. Andere Warnhinweise

Eprinomectin ist sehr giftig für Wasserorganismen, persistiert im Boden und kann sich in Sedimenten anreichern.

Das Risiko für aquatische Ökosysteme und die Dungfauna kann durch Vermeidung des zu häufigen und wiederholten Einsatzes von Eprinomectin (und Präparaten derselben Anthelmintika-Klasse) bei Rindern vermindert werden.

Das Risiko für aquatische Ökosysteme kann weiter vermindert werden, indem behandelte Rinder für 2 bis 5 Wochen von Oberflächengewässern fern gehalten werden.

5.3 Umweltverträglichkeit

Wie andere makrozyklische Laktone hat auch Eprinomectin das Potential, Nicht-Zielorganismen zu schädigen. Nach der Behandlung kann die Ausscheidung von potentiell toxischen Mengen an Eprinomectin für eine Zeit von mehreren Wochen andauern.

Eprinomectin-haltiger Dung, der von den Tieren auf die Weide abgegeben wird, kann die Menge an vorhandenen Dungorganismen vermindern, was einen Einfluss auf den Dungabbau haben kann.

Gebrauchsinformation:

12. BESONDERE WARNHINWEISE

.....

Eprinomectin ist sehr giftig für Wasserorganismen, persistiert im Boden und kann sich in Sedimenten anreichern.

Das Risiko für aquatische Ökosysteme und die Dungfauna kann durch Vermeidung des zu häufigen und wiederholten Einsatzes von Eprinomectin (und Präparaten derselben Anthelmintika-Klasse) bei Rindern vermindert werden.

Das Risiko für aquatische Ökosysteme kann weiter vermindert werden, indem behandelte Rinder für 2 bis 5 Wochen von Oberflächengewässern fern gehalten werden.

.....