

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΟΝΟΜΑΤΩΝ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ, ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΩΝ,
ΟΔΟΥ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΕΙΔΩΝ ΖΩΩΝ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΩΝ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ
ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ ΚΑΙ ΤΗ ΝΟΡΒΗΓΙΑ**

Κράτος Μέλος	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Εμπορικό όνομα προϊόντος	Περιεκτικότητα	Φαρμακευτική μορφή	Οδός χορήγησης	Είδος ζώου
Αυστρία	Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Αυστρία	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Διάλυμα	Τοπική χρήση	Βοοειδή
Βέλγιο	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Βέλγιο	EPRINEX POUR-ON	5 mg/ml	Διάλυμα για εξωτερική χρήση	Τοπική χρήση	Βοοειδή συμπεριλαμβανομένων αγελάδων σε γαλακτοπαραγωγή
Δανία	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Sandringham Avenue Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Ηνωμένο Βασίλειο	Eprinex Vet	5 mg/ml	Διάλυμα επίχυσης	Τοπική χρήση	Βοοειδή
Φιλανδία	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Γαλλία	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Διάλυμα επίχυσης	Τοπική χρήση	Βοοειδή
Γαλλία	Mérial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Γαλλία	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Δερματικό διάλυμα	Τοπική χρήση	Βοοειδή
Γερμανία	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Γερμανία	Eprinex Pour-on	0.5 g / 100 ml	Διάλυμα	Τοπική χρήση	Βοοειδή
Ιρλανδία	Merial Animal Health Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Ηνωμένο Βασίλειο	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0.5 % w/v	Διάλυμα επίχυσης	Τοπική χρήση	Κρεοπαραγωγή και γαλακτοπαραγωγή βοοειδή συμπεριλαμβανομένων γαλακτοπαραγωγών αγελάδων σε γαλακτοπαραγωγή

Κράτος Μέλος	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Εμπορικό όνομα προϊόντος	Περιεκτικότητα	Φαρμακευτική μορφή	Οδός χορήγησης	Είδος ζώου
Ιταλία	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Ιταλία	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Διάλυμα για εξωτερική χρήση	Τοπική χρήση	Κρεοπαραγωγή και γαλακτοπαραγωγή βοοειδή (συμπεριλαμβανομένων γαλακτοπαραγωγών αγελάδων σε γαλακτοπαραγωγή)
Λουξεμβούργο	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Βέλγιο	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Διάλυμα για εξωτερική χρήση	Τοπική χρήση	Βοοειδή συμπεριλαμβανομένων αγελάδων σε γαλακτοπαραγωγή
Ολλανδία	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Ολλανδία	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033	5 mg/ml	Διάλυμα	Τοπική χρήση	Βοοειδή
Πορτογαλία	Merial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Πορτογαλία	Eprinex Pour-On	5 mg/ml	Υγρό επίχυσης	Τοπική χρήση	Κρεοπαραγωγή και γαλακτοπαραγωγή βοοειδή
Ισπανία	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Ισπανία	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Διάλυμα	Τοπική χρήση	Βοοειδή και γαλακτοπαραγωγές αγελάδες
Σουηδία	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Γαλλία	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Διάλυμα επίχυσης	Τοπική χρήση	Βοοειδή σε γαλακτοπαραγωγή ή μη
Ηνωμένο Βασίλειο	Merial Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow Essex CM19 5TG Ηνωμένο Βασίλειο	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0.5% w/v	Διάλυμα επίχυσης	Τοπική χρήση	Κρεοπαραγωγή και γαλακτοπαραγωγή βοοειδή συμπεριλαμβανομένων γαλακτοπαραγωγών αγελάδων σε γαλακτοπαραγωγή
Νορβηγία	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Γαλλία	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Δερματικό διάλυμα	Τοπική χρήση	Βοοειδή (συμπεριλαμβανομένων γαλακτοπαραγωγών αγελάδων σε γαλακτοπαραγωγή)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

1. Εισαγωγή και ιστορικό

Τα προϊόντα Eprinex για επιχύσεις στη ράχη των ζώων περιέχουν ημι-συνθετικό παράγωγο της ομάδας των αβερμεκτινών και προορίζονται για τη θεραπεία ενδοπαράσιτων και εξωπαράσιτων σε βοοειδή συμπεριλαμβανομένων των γαλακτοπαραγωγών αγελάδων. Το προϊόν έχει εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση (σε όλα τα κράτη μέλη πλην της Ελλάδος) και στη Νορβηγία ως διάλυμα για επιχύσεις στη ράχη των ζώων με τοπική εφαρμογή. Υπήρχε σημαντική απόκλιση, από 0 έως 21 ημέρες, στον χρόνο αναμονής που καθορίστηκε για τους εδώδιμους ιστούς από τα κράτη μέλη. Ο χρόνος αναμονής για το γάλα που καθορίστηκε από όλα τα κράτη μέλη ήταν μηδέν (0) ημέρες.

Στις 18 Ιουνίου 2003, η Γερμανία ζήτησε από την Επιτροπή Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (CVMP) να γνωμοδοτήσει στο πλαίσιο του άρθρου 34 της οδηγίας του Συμβουλίου 2001/82/EK σχετικά με την απόκλιση των αποφάσεων των αρμόδιων εθνικών αρχών σε ό,τι αφορά το χρόνο αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς κατά τη χορήγηση των αδειών κυκλοφορίας των προϊόντων Eprinex για επιχύσεις στη ράχη των ζώων.

Η CVMP κατά τη διάρκεια της συνεδρίασης που πραγματοποιήθηκε στις 23 Ιουλίου 2003 αποφάσισε την έναρξη της παραπεμπτικής διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 34 της οδηγίας του Συμβουλίου 2001/82/EK σχετικά με τα προϊόντα Eprinex για επιχύσεις στη ράχη των ζώων, τα οποία περιέχουν eprinomectin. Τα σχετικά ερωτήματα αφορούσαν στον χρόνο αναμονής και υποβλήθηκαν στους κατόχους αδειών κυκλοφορίας στις 28 Ιουλίου 2003. Οι απαντήσεις υποβλήθηκαν στις 25 Νοεμβρίου 2003.

Η CVMP είχε αξιολογήσει παλαιότερα την eprinomectin σχετικά με τον καθορισμό των ανώτατων ορίων καταλοίπων (MRLs) σύμφωνα με τον κανονισμό του Συμβουλίου 2377/90. Η CVMP καθόρισε για την eprinomectin παραδεκτή ημερήσια τοξική δόση (ADI) των 5 µg/kg σωματικού βάρους (300 µg/άτομο), βάσει της δόσης στην οποία δεν παρατηρείται καμία επίδραση (NOEL) 1,0 mg/kg bw/ημερησίως για μυδρίαση και εστιακή νευρωνική εκφύλιση του νευρικού συστήματος που παρατηρήθηκε στην τοξικολογική μελέτη 53 εβδομάδων σε σκύλους ράτσας beagle με συντελεστή ασφάλειας 200.

Η Eprinomectin συμπεριλήφθη στο παράρτημα I του κανονισμού του Συμβουλίου 2377/90 και τα παρακάτω ανώτατα όρια καταλοίπων καθορίστηκαν για τα βοοειδή:

Μυς: 50 µg/kg
 Λίπος: 250 µg/kg
 Ήπαρ: 1500 µg/kg
 Νεφροί: 300 µg/kg
 Γάλα: 20 µg/kg

2. Συζήτηση

2.1 Μελέτες εξάντλησης καταλοίπων

Για την παραπεμπτική διαδικασία υποβλήθηκε μια μελέτη εξάντλησης ραδιοσημασμένων καταλοίπων και τρεις μελέτες εξάντλησης μη ραδιοσημασμένων καταλοίπων. Όλες οι μελέτες διεξήχθησαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ορθής εργαστηριακής πρακτικής και το σκεύασμα χρησιμοποιήθηκε όπως κυκλοφορεί στην αγορά όλων των ενδιαφερόμενων κρατών μελών καθώς και της Νορβηγίας στη σωστή δοσολογία. Σε όλες τις μελέτες, χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά δείγματα περινεφρικού λίπους και δεν διερευνήθηκε η συγκέντρωση καταλοίπων στον λιπώδη ιστό της περιοχής χορήγησης της δόσης. Ωστόσο, το γεγονός αυτό δεν θεωρείται ότι δυσχεραίνει τον καθορισμό του κατάλληλου χρόνου αναμονής.

Στη ραδιοσημασμένη μελέτη, χορηγήθηκε τοπικά σε 14 μόσχους και μοσχίδες, ηλικίας 8 έως 10 μηνών, εφάπαξ δόση των 0,5 mg [5-3]H-ραδιοσημασμένης eprinomectin/kg σωματικού βάρους. Τα ζώα σφαγιάστηκαν την 7^η, 14^η, 21^η και 28^η ημέρα μετά τη θεραπεία, 3 ζώα κάθε φορά. Ελήφθησαν δείγματα μυϊκού και περινεφρικού λιπώδους ιστού, ηπατικού και νεφρικού ιστού καθώς και μυϊκού ιστού στην περιοχή χορήγησης της δόσης. Οι συγκεντρώσεις του καταλοίπου ιχνηθέτη καθορίστηκαν με επαληθευμένη μέθοδο φθορισμού HPLC με όριο ανίχνευσης 1 µg/kg και όριο ποσοτικοποίησης 2 µg/kg.

Τα κατάλοιπα ήταν κάτω των τιμών ΑΟΚ σε όλα τα σημεία που μετρήθηκαν. Ωστόσο, τα ζώα σφαγιάστηκαν μόνο μετά από χρόνο αναμονής 7 ημερών ή μεγαλύτερο και συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα υπέρβασης των τιμών ΑΟΚ πριν από από τα παραπάνω χρονικά σημεία. Παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις καταλοίπων στον μυϊκό ιστό της περιοχής χορήγησης της δόσης. Η υψηλότερη τιμή συγκέντρωσης παρατηρήθηκε σε δείγμα 28 ημερών, το οποίο αποτελεί το τελευταίο χρονικό σημείο της μελέτης, και οι συγκεντρώσεις των καταλοίπων ήταν υψηλότερες από ό,τι στον μυϊκό ιστό (με συντελεστή 3-4 περίπου).

Σε μια μη ραδιοσημασμένη μελέτη χορηγήθηκε τοπικά σε 17 ευνουχισμένα αρσενικά και 17 θηλυκά βοοειδή κρεατοπαραγωγής, ηλικίας 17 έως 20 μηνών, εφάπαξ δόση των 0,5 mg ivermectin ανά kg σωματικού βάρους. Τα ζώα σφαγιάστηκαν τη 10^η, 17^η, 24^η, 34^η, 44^η και 55^η ημέρα μετά τη θεραπεία, 5 ζώα κάθε φορά. Δύο ζώα-μάρτυρες που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία σφαγιάστηκαν ακριβώς πριν από τη θεραπεία και 2 ακόμη ζώα 23 ημέρες μετά τη θεραπεία. Ελήφθησαν δείγματα μυϊκού και περινεφρικού λιπώδους ιστού, ηπατικού και νεφρικού ιστού καθώς και μυϊκού ιστού στην περιοχή χορήγησης της δόσης. Οι συγκεντρώσεις του καταλοίπου ιχνηθέτη καθορίστηκαν με επαληθευμένη μέθοδο φθορισμού HPLC με όριο ανίχνευσης 1 µg/kg και όριο ποσοτικοποίησης 2 µg/kg.

Οι συγκεντρώσεις των καταλοίπων ήταν κάτω των τιμών ΑΟΚ σε όλα τα σημεία που μετρήθηκαν. Ωστόσο, τα ζώα σφαγιάστηκαν μόνο μετά από χρόνο αναμονής 10 ημερών ή μεγαλύτερο και συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα υπέρβασης των τιμών ΑΟΚ πριν από τα παραπάνω χρονικά σημεία.

Σε μια δεύτερη μη ραδιοσημασμένη μελέτη χορηγήθηκε τοπικά σε 14 ευνουχισμένα αρσενικά και 13 θηλυκά βοοειδή κρεατοπαραγωγής, ηλικίας 12 έως 19 μηνών, εφάπαξ δόση των 0,5 mg ivermectin/kg σωματικού βάρους. Τα ζώα σφαγιάστηκαν 0,5, 1, 3, 5 και 7 ημέρες μετά τη θεραπεία, 5 ζώα κάθε φορά. Δύο ζώα-μάρτυρες που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία σφαγιάστηκαν δύο ημέρες πριν από τη θεραπεία. Ελήφθησαν δείγματα μυϊκού και περινεφρικού λιπώδους ιστού, ηπατικού και νεφρικού ιστού καθώς και μυϊκού ιστού στην περιοχή χορήγησης της δόσης. Οι συγκεντρώσεις του καταλοίπου ιχνηθέτη καθορίστηκαν με επαληθευμένη μέθοδο φθορισμού HPLC με όριο ανίχνευσης 1 µg/kg και όριο ποσοτικοποίησης 2 µg/kg.

Οι υψηλότερες τιμές συγκέντρωσης των καταλοίπων στους ιστούς παρατηρήθηκαν μετά από 3 ημέρες, ενώ αμέσως μετά μειώθηκαν και δεν υπερέβησαν τις τιμές ΑΟΚ σε κανένα χρονικό σημείο.

Στην τρίτη μη ραδιοσημασμένη μελέτη χορηγήθηκε τοπικά σε 12 μονογαστρικούς μόσχους, ηλικίας 11 έως 13 εβδομάδων, εφάπαξ δόση των 0,5 mg ivermectin/kg σωματικού βάρους. Τα ζώα σφαγιάστηκαν την 1^η, 3^η, 7^η και 14^η ημέρα μετά τη θεραπεία, 3 ζώα κάθε φορά. Ένα ζώο-μάρτυρας που δεν υποβλήθηκε σε θεραπεία σφαγιάστηκε ακριβώς πριν από τη θεραπεία και ένα ακόμη ζώο μετά από 14 ημέρες. Ελήφθησαν δείγματα μυϊκού και περινεφρικού λιπώδους ιστού, ηπατικού και νεφρικού ιστού καθώς και μυϊκού ιστού στην περιοχή χορήγησης της δόσης. Οι συγκεντρώσεις του καταλοίπου ιχνηθέτη καθορίστηκαν με επαληθευμένη μέθοδο φθορισμού HPLC με όριο ανίχνευσης 1 µg/kg και όριο ποσοτικοποίησης 2 µg/kg.

Παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα πλάσματος και καταλοίπων στους μονογαστρικούς μόσχους από ό,τι στα ενήλικα βοοειδή, ενώ η μέγιστη τιμή επετεύχθη μετά από μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Οι υψηλότερες τιμές συγκέντρωσης καταλοίπων στους ιστούς παρατηρήθηκαν μετά από 7 ημέρες. Οι τιμές συγκέντρωσης των καταλοίπων στους ιστούς ήταν υψηλότερες από τις ΑΟΚ μετά από 1 ημέρα (στον λιπώδη και μυϊκό ιστό) και μετά από 7 ημέρες (στον ηπατικό, λιπώδη και μυϊκό ιστό), ενώ 14 ημέρες μετά τη θεραπεία οι τιμές συγκέντρωσης ήταν χαμηλότερες από τις ΑΟΚ. Οι συγκεντρώσεις των καταλοίπων στην παρούσα μελέτη παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές.

2.2 Υπολογισμός χρόνου αναμονής

Και οι τέσσερις μελέτες θεωρήθηκαν σχετικές προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό του χρόνου αναμονής. Ο χρόνος αναμονής υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας στατιστική ή εναλλακτική προσέγγιση, όπως απαιτείται, σύμφωνα με το επεξηγηματικό σημείωμα της CVMP για την εναρμόνιση των χρόνων αναμονής (EMA/CVMP/036/95). Για τις 3 μελέτες τα δεδομένα επέτρεψαν τη χρήση της στατιστικής προσέγγισης. Ο χρόνος αναμονής που υπολογίστηκε ήταν 15 ημέρες για 2 από τις μελέτες και 3 ημέρες για την 3^η μελέτη βάσει της εξάντλησης των καταλοίπων στον ηπατικό ιστό. Για την 4^η μελέτη δεν ήταν δυνατή η χρήση της στατιστικής μεθόδου λόγω της σημαντικής απόκλισης των δεδομένων. Σύμφωνα με την εναλλακτική προσέγγιση, ο χρόνος αναμονής που υπολογίστηκε ήταν 14 ημέρες συμπεριλαμβανομένου ενός περιθωρίου ασφαλείας βάσει της εξάντλησης στον ηπατικό, λιπώδη και μυϊκό ιστό για την 4^η μελέτη. Σύμφωνα με την προσέγγιση αυτήν, ο χρόνος αναμονής για την 1^η μελέτη είναι 7 ημέρες συμπεριλαμβανομένου ενός περιθωρίου ασφαλείας, για τη 2^η μελέτη 10 ημέρες συμπεριλαμβανομένου ενός περιθωρίου ασφαλείας και για την 3^η μελέτη 0,5 ημέρες συμπεριλαμβανομένου ενός περιθωρίου ασφαλείας. Συνολικά, απαιτείται χρόνος αναμονής 15 ημερών για να διασφαλιστεί η εξάντληση των καταλοίπων κάτω από τις τιμές ΑΟΚ.

3. Πορίσματα και συστάσεις

Βάσει των αποτελεσμάτων των τεσσάρων διαφορετικών μελετών εξάντλησης καταλοίπων που διεξήχθησαν σε ενήλικα βοοειδή και μόσχους, ο μέγιστος υπολογισμένος χρόνος αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς είναι 15 ημέρες (με στατιστική προσέγγιση) ή 14 ημέρες συμπεριλαμβανομένου ενός περιθωρίου ασφαλείας (με εναλλακτική προσέγγιση). Συνεπώς, η CVMP συνέστησε τον καθορισμό χρόνου αναμονής 15 ημερών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς για όλες τις άδειες κυκλοφορίας διαλυμάτων για επιχύσεις που περιέχουν ivermectin και προορίζονται για τοπική εφαρμογή σε βοοειδή, με την ονομασία Eprinex ή άλλη παρόμοια όπως αναφέρεται στο παράρτημα Ι. Ο χρόνος αναμονής μηδέν ημερών για το γάλα που καθορίστηκε από όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τη Νορβηγία δεν τροποποιήθηκε.