

Παράρτημα Ι

**Κατάλογος ονομασιών, φαρμακευτικών μορφών,
περιεκτικοτήτων των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων,
ζωικών ειδών, οδών χορήγησης, και αιτούντων στα κράτη μέλη**

Κράτος μέλος EU / ΕΕΑ	Αιτούν κράτος	Ονομασία	INN	Περιεκτικότητα	ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Γερμανία	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Διάλυμα επίχυσης	Μόσχοι	Τοπική χρήση
Ολλανδία	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Διάλυμα επίχυσης	Μόσχοι	Τοπική χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Βόρεια Ιρλανδία	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Διάλυμα επίχυσης	Μόσχοι	Τοπική χρήση

Παράρτημα Ι Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας για το Norbonex 5 mg / ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή και γαλακτοπαραγωγά βοοειδή

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Norbonex 5 mg / ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή και γαλαктоπαραγωγά βοοειδή

1. Εισαγωγή

Το Norbonex 5 mg/ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή και γαλαктоπαραγωγά βοοειδή περιέχει μια συνθετική αβερμεκτίνη, την επρινομεκτίνη. Η δραστική ουσία είναι ευρέως γνωστή και περιλαμβάνεται σε κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία έχουν ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ για χρήση σε βοοειδή.

Η υπό εξέταση αίτηση, η οποία υποβλήθηκε στο πλαίσιο αποκεντρωμένης διαδικασίας, αποκαλείται «υβριδική αίτηση» σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, της οποίας το προϊόν αναφοράς είναι το Eprinex διάλυμα επίχυσης για βοοειδή και γαλαктоπαραγωγά βοοειδή που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στο Ηνωμένο Βασίλειο. Το κράτος μέλος αναφοράς είναι το Ηνωμένο Βασίλειο. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη είναι η Γερμανία και οι Κάτω Χώρες.

Κατά τη διάρκεια της αποκεντρωμένης διαδικασίας η Γερμανία διαπίστωσε δυνητικούς σοβαρούς κινδύνους και έκρινε ότι η επρινομεκτίνη είναι ενδεχομένως μια ουσία ABT (ανθεκτική, βιοσυσσωρεύσιμη και τοξική). Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, τα κριτήρια ανθεκτικότητας και τοξικότητας πληρούνται και, συνεπώς, πρέπει να αξιολογηθεί πλήρως το εναπομείναν κριτήριο βιοσυσσωρευσιμότητας. Ωστόσο, στο πλαίσιο αξιολόγησης του κριτηρίου περί βιοσυσσωρευσιμότητας, η Γερμανία έκρινε ότι τα δεδομένα βιοσυσσωρευσιμότητας που υποβλήθηκαν για την εκτίμηση του περιβαλλοντικού κινδύνου δεν ήταν αποδεκτά. Ως εκ τούτου, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής στη CVMP δυνάμει του άρθρου 33 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ.

2. Αξιολόγηση των υποβληθέντων δεδομένων

Για τη διευθέτηση των ανησυχιών που διατυπώθηκαν στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής, ο αιτών υπέβαλε εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου (ERA) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές GL6¹ και GL38² της VICH και την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP προς στήριξη των κατευθυντήριων γραμμών GL6 και GL38 της VICH (ΕΜΕΑ/CVMP/ERA/418282/2005)³. Επιπλέον, εξετάστηκαν και προτάθηκαν μέτρα περιορισμού του κινδύνου που διαπιστώθηκε για τα έντομα των περιττωμάτων. Βάσει των αποτελεσμάτων της εκτίμησης περιβαλλοντικού κινδύνου, ο αιτών δεν υπέβαλε άλλα μέτρα περιορισμού του κινδύνου. Μετά την εξέταση των υποβληθέντων δεδομένων, η επιτροπή κατέληξε στα κάτωθι συμπεράσματα αναφορικά με τα ζητήματα που διατυπώθηκαν στην κοινοποίηση που έλαβε εκ μέρους της Γερμανίας.

¹ VICH 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 (ΕΜΕΑ/CVMP/ERA/418282/2005) –

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004386.pdf

Υποβλήθηκε εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου για το Norbonex 5 mg/ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή και γαλακτοπαραγωγά βοοειδή, η οποία διενεργήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της VICH και της CVMP και η οποία περιείχε όλες τις απαιτούμενες πληροφορίες για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τον κίνδυνο που ενέχει η χρήση του συγκεκριμένου προϊόντος για το περιβάλλον. Η συγκεκριμένη εκτίμηση ήταν πλήρης από άποψη προδιαγραφών των δεδομένων.

Τα κατάλοιπα επρινομεκτίνης θα καταλήξουν στο περιβάλλον από την άμεση απέκκριση στους βοσκότοπους. Επειδή η επρινομεκτίνη είναι παρασιτοκτόνο, υποβλήθηκε αξιολόγηση φάσης II σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή GL38 της VICH για το δραστικό συστατικό, με σκοπό να αξιολογηθεί η τύχη της ουσίας στο περιβάλλον και οι ενδεχόμενες επιδράσεις στους οργανισμούς από τη χρήση του προϊόντος.

Η επρινομεκτίνη έχει συντελεστή κατανομής n-οκτανόλης/νερού (K_{ow} , εκφρασμένο ως $\log K_{ow}$) της τάξης του 6,5, ο οποίος μετρήθηκε στο πλαίσιο μιας έγκυρης μελέτης της K_{ow} σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή 117 του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ)⁴. Το δυναμικό βιοσυσσώρευσης που προέκυψε, σε συνδυασμό με το ενδεχόμενο χαρακτηρισμού της επρινομεκτίνης ως ένωσης ABT και τη δυνατότητα πρόκλησης δευτερογενούς δηλητηρίασης διευθετήθηκαν σύμφωνα με όσα ορίζονται στις κατευθυντήριες γραμμές της VICH και της CVMP. Τα αποτελέσματα της μελέτης βιοσυσσώρευσης που διενεργήθηκε σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή 305⁵ του ΟΟΣΑ έδειξαν ότι η επρινομεκτίνη είναι απίθανο να συσσωρευτεί σε επίπεδα που θα έθεταν κίνδυνο τους υδρόβιους οργανισμούς. Ο έλεγχος για ιδιότητες ABT, όπως απαιτείται από τις κατευθυντήριες γραμμές της CVMP, υπέδειξε ότι η επρινομεκτίνη πληροί τα κριτήρια ανθεκτικότητας και τοξικότητας, αλλά δεν θεωρείται βιοσυσσωρεύσιμη. Συμπερασματικά, η επρινομεκτίνη δεν θεωρείται ένωση ABT. Η αξιολόγηση της δυνατότητας πρόκλησης δευτερογενούς δηλητηρίασης κατέδειξε ότι οι τιμές επιμερισμού του κινδύνου για τους χερσαίους και υδρόβιους θηρευτές ήταν <1 και δεν απαιτήθηκε περαιτέρω αξιολόγηση.

Υποβλήθηκαν τεκμηριωμένα δεδομένα σχετικά με την οξεία και αναπτυξιακή τοξικότητα της επρινομεκτίνης σε προνύμφες κανθάρων περιπτωμάτων, τα οποία υποδεικνύουν ότι οι τιμές επιμερισμού του κινδύνου για έντομα που τρέφονται με περιττώματα ήταν >1. Δεν διενεργήθηκαν πρόσθετες μελέτες για την περαιτέρω ανάλυση του κινδύνου, διότι δεν υπάρχουν επί του παρόντος κατευθυντήριες γραμμές για το συγκεκριμένο ζήτημα. Κατά συνέπεια, για τον μετριασμό του κινδύνου σε ό,τι αφορά τα έντομα των περιπτωμάτων, στις πληροφορίες του προϊόντος προστέθηκαν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου. Με βάση τα δεδομένα για την τύχη της επρινομεκτίνης στο περιβάλλον και την έκβαση της αξιολόγησης ABT θεωρήθηκε ότι πρέπει να διευθετηθεί και το ζήτημα της διατήρησής της στο έδαφος.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Εισαγωγή

Το Norbonex 5 mg/ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή και γαλακτοπαραγωγά βοοειδή περιέχει επρινομεκτίνη, μια συνθετική αβερμεκτίνη. Η δραστική ουσία είναι ευρέως γνωστή και περιλαμβάνεται σε κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία έχουν ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ για χρήση σε βοοειδή.

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>

Άμεσο θεραπευτικό όφελος

Το όφελος από τη χρήση των εν λόγω προϊόντων έγκειται στη θεραπεία και στον έλεγχο των λοιμώξεων που προκαλούνται από γαστρεντερικές ασκαρίδες (ενήλικες και προνύμφες τετάρτου σταδίου), πνευμονικά παράσιτα (ενήλικα και προνύμφες τετάρτου σταδίου), νύμφες οίστρου (παρασιτικό στάδιο), ακάρεια του γένους *Sarcoptoidea*, φθείρες και μύγες των κεράτων.

Αξιολόγηση κινδύνου

Στη συγκεκριμένη διαδικασία παραπομπής δεν αξιολογήθηκαν η ποιότητα, η ασφάλεια των ζώων-στόχων, η ασφάλεια του χρήστη, τα υπολείμματα και η ανθεκτικότητα, όλοι οι κίνδυνοι όμως είχαν διευθετηθεί στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας.

Υποβλήθηκε εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της VICH και της CVMP, η οποία περιελάμβανε συνδυασμό δημοσιευμένων και ιδίας χρήσης μελετών του αιτούντος και η οποία διευθετούσε όλες τις πτυχές του περιβαλλοντικού κινδύνου. Η χρήση του προϊόντος ενέχει κίνδυνο για τους υδρόβιους οργανισμούς σε υπόγεια και επιφανειακά ύδατα, καθώς και για την πανίδα των περιττωμάτων. Σε ό,τι αφορά του περιβαλλοντικούς κινδύνους που διαπιστώθηκαν κατά τη διαδικασία εκτίμησης του κινδύνου, προτάθηκαν μέτρα για τον περιορισμό τους.

Διαχείριση κινδύνου ή μέτρα περιορισμού του κινδύνου

Τα μέτρα περιορισμού του κινδύνου και οι προειδοποιήσεις που περιλαμβάνονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και στο φύλλο οδηγιών χρήσης αποσκοπούν στην αντιμετώπιση του κινδύνου για την πανίδα των περιττωμάτων και τους υδρόβιους οργανισμούς, παρέχοντας συμβουλές σχετικά με τη συχνότητα των επαναληπτικών θεραπειών, τη διάρκεια απέκκρισης της επιρρινομεκτίνης και την τήρηση απόστασης των ζώων από τα ύδατα για δύο έως πέντε εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Από την αξιολόγηση ABT προκύπτει ότι η επιρρινομεκτίνη πληροί το κριτήριο ανθεκτικότητας και διαθέτει υψηλό συντελεστή προσρόφησης (K_{oc}). Τα χαρακτηριστικά αυτά αποτυπώνονται επίσης στην ΠΧΠ και στο φύλλο οδηγιών χρήσης, όπου αναφέρεται ότι «...παραμένει στο έδαφος και ενδέχεται να συσσωρεύεται σε ιζήματα». Οι προειδοποιήσεις αυτές είναι οι ενδεδειγμένες.

Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Η σχέση οφέλους-κινδύνου για το Norbonex 5 mg/ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή και γαλακτοπαραγωγά βοοειδή κρίνεται θετική.

Λόγοι για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο Norbonex 5 mg/ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή και γαλακτοπαραγωγά βοοειδή

Κατόπιν εξέτασης όλων των δεδομένων που υποβλήθηκαν γραπτώς, η CVMP αποφάνθηκε ότι η εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου για το Norbonex 5 mg/ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή και γαλακτοπαραγωγά βοοειδή δείχνει ότι το προϊόν δεν αναμένεται να αποτελέσει κίνδυνο για το περιβάλλον όταν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις συστάσεις που αναφέρονται στην ΠΧΠ. Στην ΠΧΠ περιλαμβάνονται και τα ακόλουθα προτεινόμενα μέτρα περιορισμού του κινδύνου. Η σχέση οφέλους-κινδύνου για το προϊόν μπορεί να θεωρηθεί θετική.

Ως εκ τούτου, η CVMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Norbonex 5 mg/ml διάλυμα επίχυσης για βοοειδή και γαλακτοπαραγωγά βοοειδή, με τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης του κράτους μέλους αναφοράς. Η τροποποιημένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και το τροποποιημένο φύλλο οδηγιών χρήσης του κράτους μέλους αναφοράς παρατίθενται στο παράρτημα III.

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης

Η έγκυρη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης είναι οι τελικές εκδόσεις που επετεύχθησαν κατά τη διάρκεια της ομαδικής διαδικασίας Συντονισμού με τις ακόλουθες τροποποιήσεις:

Το ακόλουθο κείμενο να προστεθεί στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος:

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

4.5 Ειδικές προφυλάξεις κατά την χρήση

.....

iii. Άλλες προφυλάξεις

Η επρινομεκτίνη είναι πολύ τοξική για τους υδρόβιους οργανισμούς, έχει επίμονη παρουσία στο έδαφος και ενδέχεται να συσσωρεύεται στα ιζήματα.

Ο κίνδυνος για τα υδάτινα οικοσυστήματα και την πανίδα μπορεί να μειωθεί με την αποφυγή πολύ συχνής και επαναλαμβανόμενης χρήσης της επρινομεκτίνης (και τα προϊόντα της ίδιας κατηγορίας ανθελμινθικού) στα βοοειδή.

Ο κίνδυνος για τα υδάτινα οικοσυστήματα θα πρέπει να μειωθεί περαιτέρω με τη διατήρηση της κοπριάς των βοοειδών μακριά από υδάτινες μάζες για δύο έως πέντε εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

5.3 Περιβαλλοντικές ιδιότητες

Όπως και οι άλλες μακροκυκλικές λακτόνες, η επρινομεκτίνη έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει δυσμενώς οργανισμούς μη στόχους. Μετά την εφαρμογή της, η απέκκριση των δυνητικά τοξικών επιπέδων επρινομεκτίνης μπορεί να διαρκέσει μία περίοδο αρκετών εβδομάδων. Τα κόπρανα των υπό θεραπεία ζώων που περιέχουν επρινομεκτίνη διασπείρονται σε βοσκότοπους που μπορεί να μειώσει & να υποβαθμίσει τον αριθμό των οργανισμών που διατρέφονται με κόπρανα.

Η επρινομεκτίνη είναι πολύ τοξική για τους υδρόβιους οργανισμούς και μπορεί να συσσωρεύεται σε ιζήματα.

Package leaflet:

12. SPECIAL WARNINGS

.....

Η επρινομεκτίνη είναι πολύ τοξική για τους υδρόβιους οργανισμούς, έχει επίμονη παρουσία στο έδαφος και ενδέχεται να συσσωρεύεται στα ιζήματα.

Ο κίνδυνος για τα υδάτινα οικοσυστήματα και την πανίδα μπορεί να μειωθεί με την αποφυγή πολύ συχνής και επαναλαμβανόμενης χρήσης της επρινομεκτίνης (και τα προϊόντα της ίδιας κατηγορίας ανθελμινθικού) στα βοοειδή.

Ο κίνδυνος για τα υδάτινα οικοσυστήματα θα πρέπει να μειωθεί περαιτέρω με τη διατήρηση της κοπριάς των βοοειδών μακριά από υδάτινες μάζες για δύο έως πέντε εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

.....