

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, SÍLY, CEST PODÁNÍ LÉKU, DRUHŮ ZVÍŘAT A
DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH A NORSKU**

| Členský stát | Držitel rozhodnutí o registraci | Obchodní název přípravku | Síla | Léková forma | Cesta podání | Druh zvířat |
|--------------|---|---|--------------|--|------------------|---|
| Rakousko | Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francie | Eprinex – Lösung zum Roztok pro nanášení na kůži hovězího dobytka | 5 mg/ml | Roztok | Lokální aplikace | Skot |
| Belgie | Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgie | EPRINEX POUR-ON | 5 mg/ml | Roztok pro vnější použití | Lokální aplikace | Skot včetně laktujících krav |
| Dánsko | Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Spojené království | Eprinex Vet | 5 mg/ml | Roztok pro nalévání na hřbet (Pour-on, roztok) | Lokální aplikace | Skot |
| Finsko | Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francie | Eprinex pour-on vet | 5 mg/ml | Roztok pro nalévání na hřbet (Pour-on, roztok) | Lokální aplikace | Skot |
| Francie | Mérial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Francie | EPRINEX pour on pour bovins | 5 mg/ml | Roztok k dermální aplikaci | Lokální aplikace | Skot |
| Německo | Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Německo | Eprinex Pour-on | 0.5 g/100 ml | Roztok | Lokální aplikace | Skot |
| Irsko | Merial Ltd Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Spojené království | Eprinex Pour-On for beef and dairy skot | 0.5 % w/v | Roztok pro nalévání na hřbet (Pour-on, roztok) | Lokální aplikace | Výkrmový a mléčný skot včetně laktujících dojnic |
| Itálie | MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Itálie | EPRINEX pour-on | 5 mg/ml | Roztok pro vnější použití | Lokální aplikace | Výkrmový a mléčný skot (včetně laktujících krav) |

| Členský stát | Držitel rozhodnutí o registraci | Obchodní název přípravku | Síla | Léková forma | Cesta podání | Druh zvířat |
|--------------------|---|---|----------|---|------------------|--|
| Lucembursko | Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgie | Eprinex Pour-on | 5 mg/ml | Roztok pro vnější použití | Lokální aplikace | Skot včetně laktujících krav |
| Nizozemsko | Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Nizozemsko | Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033 | 5 mg/ml | Roztok | Lokální aplikace | Skot |
| Portugalsko | Merial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Portugalsko | Eprinex Pour-On | 5 mg/ml | Pour-on | Lokální aplikace | Výkrmový a mléčný skot |
| Španělsko | Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Španělsko | EPRINEX POUR ON | 5 mg/ml | Roztok | Lokální aplikace | Skot a dojnice |
| Švédsko | Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francie | Eprinex Pour-on | 5 mg/ml | Roztok pro nalévání na hřbet (Pour-on, roztok) | Lokální aplikace | Skot v laktčním období i mimo něj |
| Spojené království | Merial Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Spojené království | Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Skot | 0.5% w/v | Roztok pro nalévání na hřbet (Pour-on, roztok) | Lokální aplikace | Výkrmový a mléčný skot včetně laktujících dojnic |
| Norsko | Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francie | Eprinex pour-on vet | 5 mg/ml | Roztok k dermální aplikaci | Lokální aplikace | Skot (včetně krav v laktaci) |

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

1. Úvod a souvislosti vzniku

Přípravky Eprinex pour-on obsahují eprinomektin, což je polosyntetická látka ze skupiny avermektinu, určená pro léčbu napadení vnitřními a vnějšími parazity u skotu včetně laktujících krav. Přípravek je registrován v Evropské unii (ve všech členských státech s výjimkou Řecka) a v Norsku jako roztok pro nalévání na hřbet k lokálnímu použití. Ochranné lhůty stanovené pro požitelné tkáně různými členskými státy se významně odlišují, od 0 dnů až k 21 dnům. Ochranná lhůta pro mléko byla naopak v těchto zemích důsledně stanovena na 0 dní.

Dne 18. června 2003 požádalo Německo CVMP - Výbor pro veterinární léčivé přípravky o stanovisko podle článku 34 směrnice Rady 2001/82/ES, vzhledem k odlišným rozhodnutím, která přijaly příslušné národní orgány ve věci ochranných lhůt pro maso při udělování rozhodnutí o registraci pro přípravky Eprinex pour-on.

Během zasedání dne 23. července 2003 se CVMP rozhodl zahájit rozhodovací řízení ve smyslu článku 34 směrnice Rady 2001/82/ES pro přípravky Eprinex pour-on s obsahem eprinomektinu. Definované otázky se vztahovaly k ochranným lhůtám a 28. července 2003 byly předány držitelům rozhodnutí o registraci. Jejich odpovědi byly odevzdány 25. listopadu 2003.

CVMP již dříve posuzoval eprinomektin, pokud jde o stanovení maximálních limitů reziduí (MLR) v souvislosti s nařízením Rady 2377/90. Stanovil pro eprinomektin toxicologickou hodnotu ADI 5 µg/kg tělesné hmotnosti (300 µg na osobu) na základě hodnoty NOEL 1,0 mg/kg živé hmotnosti/den pro mydriázu a fokální degeneraci neuronů, která byla pozorována při 53 týdenní studii toxicity na biglech s využitím bezpečnostního faktoru 200.

Eprinomektin byl zahrnut do přílohy I nařízení Rady 2377/90 a pro všechny druhy skotu byla stanoveny následující maximální limity reziduí:

Sval: 50 µg/kg
Tuk: 250 µg/kg
Játra: 1500 µg/kg
Ledvina: 300 µg/kg
Mléko: 20 µg/kg

2. Diskuse

2.1 Studie deplece reziduí

Pro účely tohoto řízení byly předloženy výsledky deplece reziduí u skotu z jedné studie s využitím látky značené radioizotopem a tří studií provedených bez značení látky radioizotopem. Všechny studie proběhly podle pokynů pro SLP a s použitím přípravku, který je v prodeji ve všech příslušných členských státech a Norsku, v doporučeném dávkování. Ve všech studiích byl odebrán pouze vzorek perirenálního tuku a koncentrace reziduí v tuku z místa podání nebyla zjišťována. Tato skutečnost však nebyla považována za komplikaci pro stanovení vhodné ochranné lhůty.

Ve studii s využitím značení radioizotopy byl 14 býčkům a jalovicím ve stáří 8–10 měsíců lokálně aplikován [5-3]H radioizotopicky značený eprinomektin v jednorázové dávce 0,5 mg/kg ž.hm. Zvířata byla poražena 7., 14., 21. a 28. den po ošetření, po 3 kusech najednou. Vzorky tkání byly odebrány ze svalů, perirenálního tuku, jater, ledvin a svalů v místě podání. Koncentrace markerových reziduí byly stanoveny pomocí validované HPLC-fluorescenční metody s limitem detekce 1 µg/kg a limitem kvantifikace 2 µg/kg.

Ve všech měřených místech byla rezidua nižší než hodnota maximálních limitů reziduí MLR. Zvířata byla ovšem poražena až po sedmi a více dnech od podání dávky a nelze proto vyloučit, že hodnota MLR mohla být překročena v kratší době po podání dávky. Koncentrace reziduí zjištěné ve svalů z místa podání se výrazně lišily, nejvyšší koncentrace byla zjištěna ve vzorku po 28-denním intervalu, tedy nejdelším v rámci prováděné studie, a koncentrace reziduí byly vyšší než ve vzorku svalové tkáně (rozdílem faktoru přibližně 3–4).

Ve studii bez značení radioizotopy byla 17 kastrovaným býkům a 17 kravám ve výkrmu ve stáří 17 až 20 měsíců lokálně aplikována jednorázová dávka eprinomektinu 0,5 mg/kg ž.hm. Zvířata byla poražena 10., 17., 24., 34., 44. a 55. den po ošetření ve skupinách po 5 zvířatech. Dvě neléčená kontrolní zvířata byla poražena den před podáním dávky a další dvě 23 dnů po podání. Vzorky tkání byly odebrány ze svalu, perirenálního tuku, jater, ledvin a svalu v místě podání. Koncentrace markerových reziduí byly stanoveny pomocí validované HPLC-fluorescenční metody s limitem detekce 1 µg/kg a limitem kvantifikace 2 µg/kg.

Ve všech měřených místech byla zjištěna rezidua nižší hodnoty než MLR. Zvířata byla ovšem poražena až po deseti a více dnech od podání dávky a nelze proto vyloučit, že hodnota MLR mohla být překročena v kratší době po podání.

Ve druhé studii bez značení radioizotopy byl 14 kastrovaným býkům a 13 kravám ve stáří 12-19 měsíců lokálně aplikován eprinomektin v jednorázové dávce 0,5 mg/kg ž.hm. Zvířata byla poražena půl dne, 1 den, 3, 5 a 7 dní po ošetření, ve skupinách po 5 zvířatech. Dvě neléčená kontrolní zvířata byla poražena dva dny před podáním léčivé dávky. Vzorky tkání byly odebrány ze svalu, perirenálního tuku, jater, ledvin a svalu v místě podání. Koncentrace markerových reziduí byly stanoveny pomocí validované HPLC-fluorescenční metody s limitem detekce 1 µg/kg a limitem kvantifikace 2 µg/kg.

Koncentrace reziduí v tkáni byly nejvyšší po 3 dnech, poté klesly a ve sledovaných časových obdobích nepřekročily hodnotu MLR.

Ve třetí studii bez značení radioizotopy byl 12 nepřežvykujícím telatům ve stáří 11 až 13 týdnů lokálně aplikován eprinomektin v jednorázové dávce 0,5 mg/kg ž.hm. Zvířata byla poražena 1., 3., 7. a 14. den po ošetření, ve skupinách po 3 zvířatech. Jedno neléčené kontrolní zvíře bylo poraženo těsně před podáním dávky a druhé 14 dní po podání. Vzorky tkání byly odebrány ze svalu, perirenálního tuku, jater, ledvin a svalu v místě podání. Koncentrace markerových reziduí byly stanoveny pomocí validované HPLC-fluorescenční metody s limitem detekce 1 µg/kg a limitem kvantifikace 2 µg/kg.

Plazmatické a reziduální hladiny byly u nepřežvykujících telat vyšší než u dospělého skotu a dosažení maximální hladiny trvalo delší dobu; koncentrace reziduí ve tkáních byly nejvyšší po 7 dnech. Koncentrace reziduí ve tkáních překročily MLR po jednom dni (v tuku a svalu) a po sedmi dnech (v játrech, tuku a svalu), ale pod MLR se nacházely po 14 dnech od ošetření. Koncentrace reziduí vykazaly v této studii značné odchylky.

2.2 Výpočet ochranné lhůty

Všechny čtyři studie byly posouzeny jako relevantní pro stanovení ochranné lhůty. Ochranná lhůta byla vypočítána s použitím statistické nebo alternativní metody, jak je v daném případě doporučováno v pokynu CVMP pro postup při harmonizaci ochranných lhůt (EMEA/CVMP/036/95). Data u tří studií umožňovala uplatnění statistické metody. Vypočítaná ochranná lhůta byla 15 dní ve dvou z provedených studií a 3 dny ve třetí studii, na základě deplece v játrech. U čtvrté studie nemohla být statistická metoda použita z důvodu velkých odchylek v souboru dat. Alternativní metodou byla při čtvrté studii stanovena ochranná lhůta 14 dnů plus bezpečnostní mez, a to na základě deplece látky z jater, tuku a svalu. Výsledkem využití této metody u první studie bylo 7 dnů plus bezpečnostní mez, u druhé studie 10 dní plus bezpečnostní mez a u třetí studie 0,5 dne plus bezpečnostní mez. Souhrnně je tedy ochranná lhůta 15 dnů považována za dostatečnou pro zajištění koncentrace reziduí pod MLR.

3. Závěry a doporučení

Na základě výsledků čtyř různých studií stanovujících hladiny reziduálních látek provedených u dospělého skotu i telat byla vypočítána nejdelší ochranná lhůta pro maso 15 dní (statistickou metodou) nebo 14 dní plus bezpečnostní mez (alternativní metodou). CVMP proto doporučil, aby u všech rozhodnutí o registraci pro pour-on roztoky obsahující eprinomektin lokálně aplikované u skotu, pod názvem Eprinex nebo pod obdobnými názvy, jak je uvedeno v příloze I, byla ochranná lhůta pro maso stanovena na dobu 15 dnů. Ochranná lhůta pro mléko nula dní, tak jak byla stanovena ve všech příslušných členských státech a Norsku, zůstává nezměněna.