

**LISA I**

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSE, MANUSTAMISVIISIDE,  
LOOMALIIKIDE JA MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES  
JA NORRAS**

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote kaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis	Loomaliigid
Austria	Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Prantsusmaa	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Lahus	Paikne	Veised
Belgia	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgia	EPRINEX POUR- ON	5 mg/ml	Lahus välispidiseks kasutamiseks	Paikne	Veised, k.a lüpsilehmad
Taani	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Ühendkuningriik	Eprinex Vet	5 mg/ml	Lahus välispidiseks kasutamiseks	Paikne	Veised
Soome	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Prantsusmaa	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Lahus välispidiseks kasutamiseks	Paikne	Veised
Prantsusmaa	Mérial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Prantsusmaa	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Lahus nahale kandmiseks	Paikne	Veised
Saksamaa	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Saksamaa	Eprinex Pour-on	0,5 g/100 ml	Lahus	Paikne	Veised
Iirimaa	Merial Ltd Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Ühendkuningriik	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0,5 (massi/mahu)%	Lahus välispidiseks kasutamiseks	Paikne	Liha- ja piimaveised, k.a lüpsilehmad
Itaalia	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Itaalia	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Lahus välispidiseks kasutamiseks	Paikne	Liha- ja piimaveised, k.a lüpsilehmad

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote kaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis	Loomaliigid
Luxembourg	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgia	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Lahus välispidiseks kasutamiseks	Paikne	Veised, k.a lüpsilehmad
Holland	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Holland	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033	5 mg/ml	Lahus	Paikne	Veised
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	Välispidiseks kasutamiseks	Paikne	Liha- ja piimaveised
Hispaania	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Hispaania	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Lahus	Paikne	Veised ja piimaveised
Rootsi	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Prantsusmaa	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Lahus välispidiseks kasutamiseks	Paikne	Lüpsilehmad ja mittelakteerivad lehmad
Ühendkuningriik	Merial Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Ühendkuningriik	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0.5% w/v	Lahus välispidiseks kasutamiseks	Paikne	Liha- ja piimaveised, k.a lüpsilehmad
Norra	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Prantsusmaa	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Lahus nahale kandmiseks	Paikne	Veised, k.a lüpsilehmad

**LISA II**  
**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED**

# TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

## 1. Sissejuhatus ja taust

Välispidiselt kasutatavad Eprinexi tooted sisaldavad eprinomektiini, mis kujutab endast veiste, kaasa arvatud lüpsilehmade sise- ja välisparasiitide tõrjeks mõeldud poolsünteetilist avermektiinide hulka kuuluvat ühendit. Toodet on lubatud kasutada Euroopa Liidus (kõikides liikmesriikides, v.a Kreekas) ja Norras välispidiselt kasutatava paikse toimega lahusena. Söödavatele kudedele kehtestatud keeluaeg erineb liikmesriigiti oluliselt, ulatudes Ost kuni 21 päevani. Piimale kehtestatud keeluaeg on 0 päeva.

18. juunil 2003. aastal esitas Saksamaa CVMP-le taotluse nõukogu direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 alusel arvamuse saamiseks liha ja söödavate kudede keeluaegu käsitlevate erinevate otsuste kohta, mida siseriiklikud pädevad asutused on vastu võtnud seoses müügilubade andmisega välispidiselt kasutatavatele Eprinexi toodetele.

23. juulil 2003. aastal kokku tulnud CVMP otsustas alustada eprinomektiini sisaldavate välispidiselt kasutamiseks mõeldud Eprinexi tooteid käsitlevate esildiste menetlemist nõukogu direktiivi 2001/82/EÜ alusel. Kindlaksmääratud küsimused olid seotud keeluaegadega ja need esitati müügilubade hoidjatele 28. juulil 2003. Vastused esitati 25. novembriks 2003.

Seoses ravimijääkide piirnormide kehtestamisega vastavalt nõukogu määrusele 2377/90 hindas CVMP eelnevalt eprinomektiini. Võttes aluseks täheldatava toimetähtsuse 1,0 mg eprinomektiini 1 kg kehamassi kohta, mis määrati 53-nädalases toksilise toime (müüriasi ja närvisüsteemi fokaalse neuronalse degeneratsiooni) uuringus ajukoortel, ja arvestades ohutustegurit 200, kehtestas CVMP aktsepteeritavaks päevaseks annuseks 1 kg kehamassi kohta 5 µg eprinomektiini (isendi kohta 300 µg).

Eprinomektiini kanti nõukogu määruse 2377/90 I lisasse, kusjuures veiste puhul kehtestati veiste järgmised ravimijääkide piirnormid:

Lihased: 50 µg/kg  
Rasvkude: 250 µg/kg  
Maks: 1500 µg/kg  
Neerud: 300 µg/kg  
Piim: 20 µg/kg

## 2. Arutelu

### 2.1 Ravimijääkide eritumise uuringud

Esildiste menetlemiseks esitati üks radiomärgistatud ja kolm radiomärgistamata ravimijääkide eritumise uuringut veistel. Kõik uuringud tehti heade laboratooriumitavade juhistel kohaselt, kusjuures kasutati asjakohastes liikmesriikides ja Norras turustatavaid ravimivorme nõuetele vastavates annustes. Kõikide uuringute puhul võeti proovid ainult neeruümbruse rasvkoest, kusjuures ei uuritud ravimijääkide kontsentratsiooni annustamise kohas olevas rasvkoes. Seda ei peeta siiski vajaliku keeluaega kehtestamist takistavaks asjaoluks.

Radiomärgistusega uuringus manustati paikset neljateistkümnepäevase 8–10 kuu vanusele härjale ja mullikale ühekordse annusena 0,5 mg [5–3]H-radiomärgistatud eprinomektiini 1 kg kehamassi kohta. Loomad tapeti 7, 14, 21 ja 28 päeva pärast ravimi manustamist, kusjuures iga kord tapeti 3 looma. Koeproovid võeti lihastest, neeruümbruse rasvkoest, maksast, neerudest ja annustamise koha lihaskoest. Markerjääkide kontsentratsioon määrati valideeritud kõrgsurvevedelikkromatograafia-fluorestsentsmeetodil, mille avastamislävi on 1 µg/kg ja kvantifitseerimislävi 2 µg/kg.

Ravimijääkide tase oli kõikidel uuritud päevadel ravimijääkide piirnormist madalam. Kuna loomad tapeti pärast 7-päevase või pikema keeluaega möödumist, ei saa siiski välistada ravimijääkide piirnormide ületamist varasematel päevadel. Annustamise kohas olevates lihastes varieerus ravimijääkide kontsentratsioon oluliselt, kusjuures suurim kontsentratsioon avastati kõige hilisemas, 28ndal päeval võetud proovis, mille puhul ravimijääkide kontsentratsioon oli 3–4 korda suurem kui muudes lihastes.

Esimeses radiomärgistusega uuringus manustati paikset seitsmeteistkümnepäevase 17–20 kuu vanusele kastreeritud isaloomale ja seitsmeteistkümnepäevase emasele lihloomale ühekordse annusena 0,5 mg eprinomektiini 1 kg kehamassi kohta. Loomad tapeti 10., 17., 24., 34., 44. ja 55. päeval pärast ravimi

manustamist, kusjuures iga kord tapeti 5 looma. Üks päev enne uuritavatele loomadele ravimi manustamist tapeti kaks kontroll-looma, kellele ei manustatud ravimit, ja 23 päeva pärast ravimi manustamist tapeti veel kaks kontroll-looma. Koeproovid võeti lihastest, neeruümbruse rasvkoest, maksast, neerudest ja annustamise koha lihaskoest. Markerjääkide kontsentratsioon määrati valideeritud kõrgsurvevedelikkromatograafia-fluorestsentsmeetodil, mille avastamislävi on 1 µg/kg ja kvantifitseerimislävi 2 µg/kg.

Ravimijääkide tase oli kõikidel uuritud päevadel ravimijääkide piirnormist madalam. Kuna loomad tapeti pärast 10-päevase või pikema keeluaja möödumist, ei saa siiski välistada ravimijääkide piirnormide ületamist varasematel päevadel.

Teises radiomärgistusega uuringus manustati paikset neljateistkümnele 12–19 kuu vanusele kastrereitud isasloomale ja kolmeteistkümnele emasloomale ühekordse annusena 0,5 mg eprinomektiini 1 kg kehakaalu kohta. Loomad tapeti 0,5, 1, 3, 5 ja 7 päeva möödumisel pärast ravimi manustamist, kusjuures iga kord tapeti 5 looma. Kaks päeva enne uuritavatele loomadele ravimi manustamist tapeti kaks kontroll-looma, kellele ei manustatud ravimit. Koeproovid võeti lihastest, neeruümbruse rasvkoest, maksast, neerudest ja annustamise koha lihaskoest. Markerjääkide kontsentratsioon määrati valideeritud kõrgsurvevedelikkromatograafia-fluorestsentsmeetodil, mille avastamislävi on 1 µg/kg ja kvantifitseerimislävi 2 µg/kg.

Ravimijääkide tase oli kõige kõrgem 3. päeval, kuid jäi kõikidel uuritud päevadel ravimijääkide piirnormist madalamaks.

Kolmandas radiomärgistusega uuringus manustati paikset kaheteistkümnele pullvasikale enne mäletsemisikka jõudmist 11–13 nädala vanuses ühekordse annusena 0,5 mg eprinomektiini 1 kg kehamassi kohta. Loomad tapeti 1., 3., 7. ja 14. päeval pärast ravimi manustamist, kusjuures iga kord tapeti 3 looma. Vahetult enne uuritavatele loomadele ravimi manustamist tapeti üks kontroll-loom, kellele ei manustatud ravimit, ja 14 päeva pärast ravimi manustamist tapeti veel üks kontroll-loom. Koeproovid võeti lihastest, neeruümbruse rasvkoest, maksast, neerudest ja annustamise koha lihaskoest. Markerjääkide kontsentratsioon määrati valideeritud kõrgsurvevedelikkromatograafia-fluorestsentsmeetodil, mille avastamislävi on 1 µg/kg ja kvantifitseerimislävi 2 µg/kg.

Võrreldes täiskasvanud veistega oli ravimijääkide tase plasmas vasikatel enne mäletsemisikka jõudmist kõrgem, kusjuures ravimijääkide maksimumtase saabus vasikatel hiljem; kudedes oli ravimijääkide tase vasikatel kõige kõrgem pärast 7 päeva möödumist. Ravimijääkide tase kudedes ületas piirnormi pärast 1 päeva möödumist (rasv- ja lihaskoe puhul) ja pärast 7 päeva möödumist (maksa-, rasv- ja lihaskoe puhul), kuid langes piirnormist madalamale 14 päeva möödumisel ravimi manustamisest. Kõnesoleva uuringu puhul oli ravimijääkide taseme varieeruvus suur.

## **2.2 Keeluaegade arvutamine**

Kõiki nelja uuringut käsitleti keeluaegade arvutamisel arvestatavana. Keeluaegade arvutamisel kasutati statistilist meetodit või alternatiivset lähenemisviisi kooskõlas CVMP keeluaegade ühtlustamist käsitlevate juhistega (EMEA/CVMP/036/95). Kolme uuringu puhul võimaldasid andmed kasutada statistilist meetodit. Ravimijääkide eemaldumise alusel maksast on arvutatud keeluaeg kahe esimese uuringu puhul 15 päeva ja kolmanda uuringu puhul 3 päeva. Neljanda uuringu puhul ei olnud võimalik kasutada statistilist meetodit andmerea suure varieeruvuse tõttu. Ravimijääkide kadumise alusel maksast, rasvkoest ja lihastest saadi alternatiivse lähenemisviisi abil neljanda uuringu puhul keeluaeg 14 päeva pluss ohutusvaru. Alternatiivse lähenemisviisi abil saadud keeluaegad on 7 päeva pluss ohutusvaru esimese uuringu puhul, 10 päeva pluss ohutusvaru teise uuringu puhul ja 0,5 päeva pluss ohutusvaru kolmanda uuringu puhul. Ravimijääkide taseme alanemiseks piirnormist madalamale peetakse vajalikuks 15-päevast üldkeeluaega.

## **3. Järeldused ja soovitused**

Täiskasvanud veistel ja vasikatel tehtud nelja erineva ravimijääkide eritumise uuringu alusel arvutatud pikim keeluaeg liha ja söödavate kudede puhul on 15 päeva (statistilise meetodi kohaselt) või 14 päeva pluss ohutusvaru (alternatiivse lähenemisviisi kohaselt). Seetõttu soovitab CVMP kõikide müügilubade puhul eprinomektiini sisaldavatele veistel välispidiselt kasutatavatele paikse toimega lahustele, mille puhul kasutatakse nimetust Eprinex või selle nimetuse I lisas esitatud teisendeid, kehtestada lihale ja söödavatele kudedele 15-päevane keeluaeg. Liikmesriikides ja Norras kindlaksmääratud 0-päevane keeluaeg piimale ei muutu.