

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, NAUDOJIMO BŪDO, GYVŪNŲ
RŪŠIŲ IR REGISTRUOTOJŲ VASLTYBĖSE NARĖSE BEI NORVEGIJOJE SĄRAŠAS**

| Valstybė narė | Registruotojas | Vaisto prekinis pavadinimas | Stiprumas | Vaisto forma | Naudojimo būdas | Gyvūnų rūšys |
|---------------|---|--|--------------|-------------------------------|-----------------|--|
| Austrija | Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Prancūzija | Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder | 5 mg/ml | Tirpalas | Išorinis | Galvijai |
| Belgija | Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgija | EPRINEX POUR-ON | 5 mg/ml | Tirpalas išoriniam naudojimui | Išorinis | Galvijai, įskaitant melžiamas karves |
| Danija | Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Didžioji Britanija | Eprinex Vet | 5 mg/ml | Užpilamasis tirpalas | Išorinis | Galvijai |
| Suomija | Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Prancūzija | Eprinex pour-on vet | 5 mg/ml | Užpilamasis tirpalas | Išorinis | Galvijai |
| Prancūzija | Mérial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Prancūzija | EPRINEX pour on pour bovins | 5 mg/ml | Odos tirpalas | Išorinis | Galvijai |
| Vokietija | Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Vokietija | Eprinex Pour-on | 0,5 g/100 ml | Tirpalas | Išorinis | Galvijai |
| Airija | Merial Ltd Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Didžioji Britanija | Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle | 0,5 % w/v | Užpilamasis tirpalas | Išorinis | Mėsiniai ir pieniniai galvijai, įskaitant melžiamas pienuos karves |
| Italija | MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Italija | EPRINEX pour-on | 5 mg/ml | Tirpalas išoriniam naudojimui | Išorinis | Mėsiniai ir pieniniai galvijai, įskaitant melžiamas karves |

| Valstybė narė | Registruotojas | Vaisto prekinis pavadinimas | Stiprumas | Vaisto forma | Naudojimo būdas | Gyvūnų rūšys |
|------------------------|---|---|-----------|-------------------------------|-----------------|---|
| Liuksemburgas | Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgija | Eprinex Pour-on | 5 mg/ml | Tirpalas išoriniam naudojimui | Išorinis | Galvijai, įskaitant melžiamas karves |
| Olandija (Nyderlandai) | Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Olandija (Nyderlandai) | Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGLN 9033 | 5 mg/ml | Tirpalas | Išorinis | Galvijai |
| Portugalija | Merial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Portugalija | Eprinex Pour-On | 5 mg/ml | Užpilamasis tirpalas | Išorinis | Mėsiniai ir pieniniai galvijai |
| Ispanija | Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Ispanija | EPRINEX POUR ON | 5 mg/ml | Tirpalas | Išorinis | Galvijai ir pieninės karvės |
| Švedija | Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Prancūzija | Eprinex Pour-on | 5 mg/ml | Užpilamasis tirpalas | Išorinis | Melžiami ir nemelžiami galvijai |
| Didžioji Britanija | Merial Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Didžioji Britanija | Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle | 0,5 % w/v | Užpilamasis tirpalas | Išorinis | Mėsiniai ir pieniniai galvijai, įskaitant melžiamas pienines karves |
| Norvegija | Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Prancūzija | Eprinex pour-on vet | 5 mg/ml | Odos tirpalas | Išorinis | Galvijai, įskaitant melžiamas pienines karves |

II PRIEDAS
MOKSLINĒS IŠVADOS

MOKSLINĖS IŠVADOS

1. Įžanga ir pagrindimas

EPRINEX užpilamųjų produktų sudėtyje yra eprinomektino – pusiau sintetinės avermektinų grupės medžiagos, skirtos galvijams, įskaitant melžiamas karves, gydyti nuo vidaus ir išorės parazitų. Produktas registruotas Europos Sąjungoje (visose šalyse narėse, išskyrus Graikiją) ir Norvegijoje kaip užpilamasis tirpalas išoriniam naudojimui. Maistui naudojamų audinių išlauka, nustatyta skirtingose valstybėse narėse, smarkiai skiriasi – nuo 0 iki 21 paros. Nustatyta pastovi pieno išlauka – 0 parų.

Remdamasi Tarybos direktyvos Nr. 2001/82/EB 34 straipsniu 2003 m. birželio 18 d. Vokietija oficialiai paprašė Veterinarinių vaistų komiteto (toliau – VVK) pateikti nuomonę apie skirtingus sprendimus, kuriuos priėmė kompetentingos nacionalinės institucijos dėl mėsos bei subproduktų išlaukos, kai įteisino leidimus prekiauti EPRINEX užpilamaisiais produktais.

2003 m. liepos 23 d. įvykusiame posėdyje VVK nutarė pradėti procedūrą, numatytą Tarybos direktyvos 2001/82/EB 34 straipsnyje, dėl EPRINEX užpilamųjų produktų, kurių sudėtyje yra eprinomektino. Su išlauka susiję klausimai buvo suformuluoti ir pateikti registruotojams 2003 m. liepos 28 d. Atsakymai pateikti 2003 m. lapkričio 25 d.

VVK anksčiau atlikęs eprinomektino įvertinimą, nustatė didžiausius leistinus eprinomektino likučių kiekius pagal Tarybos reglamentą Nr. 2377/90. VVK patvirtino eprinomektino toksikologinį PPK (priimtina paros kiekį; angl. *ADI*), lygų 5 µg/kg kūno svorio (300 µg/asmeniui), remdamasis NOEL reikšme, lygia 1,0 mg/kg kūno svorio per parą, irvyzdžių plėtimosi bei nervų sistemos židininės neuronų degeneracijos stebėjimais 53 savaičių toksiškumo tyrimų su skalikais metu bei taikius saugumo faktorių 200.

Eprinomektinas įtrauktas į Tarybos reglamento Nr. 2377/90 1 priedą, nustačius galvijams tokius didžiausius leistinus eprinomektino likučių kiekius:

raumenyse: 50 µg/kg,
riebaluose: 250 µg/kg,
kepenyse: 1 500 µg/kg,
inkstuose: 300 µg/kg,
piene: 20 µg/kg.

2. Aptarimas

2.1 Likučių kiekio mažėjimo tyrimai

Atliekant procedūrą ir tiriant galvijus, buvo pateikti keturių tyrimų (viename iš jų naudoti izotopai) likučių kiekio mažėjimo rezultatai. Visi tyrimai buvo atlikti laikantis *GLP* nuostatų ir naudojant tinkamomis dozėmis visose šalyse narėse bei Norvegijoje platinamos sudėties preparatą. Tyrimų metu pavyzdžiams imti tik perirenaliniai riebalai, o likučių koncentracija aplikacijos vietos riebaluose netirta. Manoma, kad tai nesukelia sunkumų tinkamai išlaukai nustatyti.

Izotopiniam tyrimui atlikti buvo atrinkti 8–10 mėn. amžiaus 14 jautukų ir telyčaičių, kuriems išoriškai vieną kartą naudota 0,5 mg/kg kūno svorio eprinomektino, žymėto [5-3]H izotopu, dozė. Gyvuliai skersti, praėjus 7, 14, 21 ir 28 dienoms po vaisto naudojimo, po tris galvijus kiekvieną kartą. Paimti raumenų, perirenalinųjų riebalų, kepenų, inkstų ir aplikacijos vietos raumenų mėginiai. Izotopiškai žymėtų likučių koncentracija nustatyta, naudojant validuotą HPLC-fluorescencinį metodą, esant 1 µg/kg jautrumo ribai bei 2 µg/kg kiekybinei ribai.

Visuose tirtuose audiniuose likučių kiekiai buvo mažesni nei didžiausias leistinas likučių kiekis (DLK). Tačiau gyvuliai buvo skersti, tik praėjus 7 ar daugiau parų po vaisto naudojimo, todėl negalima daryti išvados, kad ankstesniu laikotarpiu DLK nebuvo viršytas. Likučių koncentracija aplikacijos vietos raumenyse gerokai skyrėsi: didžiausia koncentracija nustatyta 28 dienų mėginyje, t. y. praėjus daugiausiai laiko nuo vaisto naudojimo, likučių koncentracija buvo didesnė negu raumenyse (maždaug 3–4 kartus).

Neizotopiniam tyrimui atlikti buvo atrinkti 17–20 mėn. amžiaus mėsiniai galvijai (17 jautukų ir 17 telyčių), kuriems išoriškai vieną kartą naudota 0,5 mg/kg kūno svorio eprinomektino dozė. Galvijai skersti 10, 17, 24, 34, 44 ir 55 dieną po vaisto naudojimo, po 5 galvijus kiekvieną kartą. Du kontroliniai vaistų negavę gyvuliai buvo paskersti vieną dieną prieš vaisto naudojimą, o kiti 2 kontroliniai – 23 dieną po vaisto naudojimo. Paimti raumenų, perirenalinių riebalų, kepenų, inkstų ir aplikacijos vietos raumenų mėginiai. Likučių koncentracija nustatyta, naudojant validuotą HPLC-fluorescencinį metodą, esant 1 µg/kg jautrumo ribai bei 2 µg/kg kiekybinei ribai.

Visuose tirtuose audiniuose likučių kiekiai buvo mažesni nei DLK. Tačiau gyvuliai skersti, tik praėjus 10 ar daugiau parų po vaisto naudojimo, todėl negalima daryti išvados, kad ankstesniu laikotarpiu DLK nebuvo viršytas.

Atliekant antrą neizotopinį tyrimą buvo atrinkti 12–19 mėn. amžiaus 14 jautukų ir 13 telyčių, kuriems išoriškai vieną kartą naudota 0,5 mg/kg kūno svorio eprinomektino dozė. Galvijai skersti po pusės paros, 1, 3, 5 ir 7 parų po vaisto naudojimo, po 5 galvijus kiekvieną kartą. Du kontroliniai vaistų negavę gyvuliai buvo paskersti dvi dienas prieš vaisto naudojimą. Paimti raumenų, perirenalinių riebalų, kepenų, inkstų ir aplikacijos vietos raumenų mėginiai. Likučių koncentracija nustatyta, naudojant validuotą HPLC-fluorescencinį metodą, esant 1 µg/kg jautrumo ribai bei 2 µg/kg kiekybinei ribai.

Didžiausia likučių koncentracija audiniuose nustatyta po 3 parų, vėliau ji sumažėjo ir, DLK nebuvo viršytas nei vienu vėlesniu momentu.

Trečiam neizotopiniam tyrimui atlikti buvo atrinkti 11–13 savaičių amžiaus 12 dar neatrajojančių buliukų, kuriems išoriškai vieną kartą naudota 0,5 mg/kg kūno svorio eprinomektino dozė. Gyvuliai skersti 1, 3, 7 ir 14 parų po vaisto naudojimo, po 3 galvijus kiekvieną kartą. Vienas kontrolinis vaistų negavęs gyvulys buvo paskerstas prieš vaisto naudojimą, o kitas – 14 dieną po vaisto naudojimo. Paimti raumenų, perirenalinių riebalų, kepenų, inkstų ir aplikacijos vietos raumenų mėginiai. Likučių koncentracija nustatyta, naudojant validuotą HPLC-fluorescencinį metodą, esant 1 µg/kg jautrumo ribai bei 2 µg/kg kiekybinei ribai.

Eprinomektino kiekiai neatrajojančių buliukų kraujo plazmoje ir audiniuose aptikti didesni nei suaugusių galvijų, be to, prireikė daugiau laiko didžiausiam medžiagos kiekiui audiniuose susidaryti; didžiausia likučių koncentracija audiniuose nustatyta po 7 parų. Likučių koncentracija raumenyse ir riebaluose viršijo DLK po 1 paros, kepenyse, raumenyse ir riebaluose – praėjus 7 paroms po vaisto naudojimo, tačiau visais atvejais liko mažesnė už DLK praėjus 14 parų po vaisto naudojimo. Likučių koncentracija tyrimo metu gerokai skyrėsi.

2.2 Išlaukos apskaičiavimas

Nustatant išlauką, visi keturi tyrimai yra svarbūs. Išlauka apskaičiuota naudojantis statistiniu metodu arba alternatyviuoju metodu, kaip numatyta VVK pastabose dėl nurodymų, kaip harmonizuoti išlauką (EMEA/CVMP/036/95). Trijų tyrimų duomenys leido taikyti statistinį metodą. Dvejų tyrimų apskaičiuota išlauka buvo lygi 15 parų, o trečio, remiantis pasišalinimo iš kepenų duomenimis, buvo lygi 3 paroms. Atliekant ketvirtą tyrimą statistinis metodas negalėjo būti taikytas dėl didelio duomenų skirtumo. Alternatyvusis metodas leido sutrumpinti išlauką iki 14 parų, pridėdam papildomą saugumo laiką, remiantis 4-ojo tyrimo metu gautais duomenimis apie eprinomektino pasišalinimą iš kepenų, riebalų ir raumenų. Minėtu metodu gauti rezultatai: pirmo tyrimo – 7 paros ir pridėtas papildomas saugumo laikas, antro tyrimo – 10 parų ir pridėtas papildomas saugumo laikas ir trečio tyrimo – pusė paros ir pridėtas papildomas saugumo laikas. Bendrai nutarta, kad nustatyta 15 parų išlauka yra pakankama užtikrinti, jog likučių kiekis bus mažesnis negu DLK.

3. Išvados ir rekomendacijos

Remiantis keturių skirtingų likučių kiekio mažėjimo tyrimų, atliktų su suaugusiais galvijais bei veršeliais, rezultatais, ilgiausia apskaičiuota mėsos ir subproduktų išlauka yra 15 parų (pagal statistinį metodą) arba 14 parų ir pridėtas papildomas saugumo laikas (pagal alternatyvųjį metodą). Todėl VVK rekomendavo, kad naudojant EPRINEX vardu žinomus užpilamuosius tirpalus ar su jo pavadinimu susijusius registruotus variantus (išvardintus 1-ame priede), kurių sudėtyje yra eprinomektino, skirtus išoriškai naudoti galvijams, būtų nustatyta 15 parų mėsos ir subproduktų išlauka. Pienui taikyta nuliui parų lygi išlauka, kaip pripažinta visose šalyse narėse ir Norvegijoje, lieka nepakeista.