

## **ANEKS I**

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, DAWEK, DROGI PODANIA,  
GATUNKÓW ZWIERZĄT I WYTWÓRCÓW ODPOWIEDZIALNYCH ZA ZWOLNIENIE  
SERII W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH I NORWEGII**

Państwo członkowskie	Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii	Nazwa handlowa produktu	Dawka	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Austria	Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francja	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Roztwór	Miejscowa	Bydło
Belgia	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgia	EPRINEX POUR-ON	5 mg/ml	Roztwór do użytku zewnętrznego	Miejscowa	Bydło łącznie z krowami w okresie laktacji
Dania	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Wielka Brytania	Eprinex Vet	5 mg/ml	Roztwór pour-on	Miejscowa	Bydło
Finlandia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francja	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Roztwór pour-on	Miejscowa	Bydło
Francja	Mérial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Francja	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Roztwór do użytku na skórę	Miejscowa	Bydło
Niemcy	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Niemcy	Eprinex Pour-on	0.5 g/100 ml	Roztwór	Miejscowa	Bydło
Irlandia	Merial Ltd Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Wielka Brytania	Eprinex Pour-On dla wołów i krów mlecznych	0.5 % w/v	Roztwór pour-on	Miejscowa	Woły i krowy mleczne (także te w okresie laktacji)
Włochy	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Włochy	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Roztwór do użytku zewnętrznego	Miejscowa	Woły i krowy mleczne (także te w okresie laktacji)

Państwo członkowskie	Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii	Nazwa handlowa produktu	Dawka	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Luksemburg	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgia	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Roztwór do użytku zewnętrznego	Miejscowa	Bydło łącznie z krowami w okresie laktacji
Holandia	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Holandia	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033	5 mg/ml	Roztwór	Miejscowa	Bydło
Portugalia	Merial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Portugalia	Eprinex Pour-On	5 mg/ml	Roztwór pour-on	Miejscowa	Bydło oraz krowy mleczne
Hiszpania	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Hiszpania	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Roztwór	Miejscowa	Bydło oraz krowy mleczne
Szwecja	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francja	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Roztwór pour-on	Miejscowa	Bydło w trakcie oraz poza okresem laktacji
Wielka Brytania	Merial Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Wielka Brytania	Eprinex Pour-On dla wołów oraz krów mlecznych	0.5% w/v	Roztwór pour-on	Miejscowa	Woły i krowy mleczne (także te w okresie laktacji)
Norwegia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francja	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Roztwór do stosowania na skórze	Miejscowa	Bydło (łącznie z krowami mlecznymi w okresie laktacji)

**ANEKS II**  
**WNIOSKI NAUKOWE**

## WNIOSKI NAUKOWE

### 1. Wprowadzenie

Produkty Eprinex pour-on zawierają eprinomektynę, która jest składnikiem półsyntetycznym z rodziny awermektyn, stosowanym w leczeniu zewnętrznych i wewnętrznych pasożytów bydła łącznie z krowami w okresie laktacji. Produkt ten został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej (wszystkie Państwa Członkowskie z wyjątkiem Grecji) i Norwegii w postaci roztworu pour-on do użytku miejscowego. Ustalone okresy wycofania dla jadalnych tkanek różnią się istotnie w poszczególnych Państwach Członkowskich i wynoszą od 0 do 21 dni. Okres wycofania dla mleka został konsekwentnie ustalony na poziomie 0 dni.

Dnia 18 czerwca 2003 r., Niemcy, podczas przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów Eprinex pour-on, zwróciły się do CVMP o wydanie opinii na podstawie art. 34 dyrektywy Rady 2001/82/WE dotyczącej rozbieżnych decyzji podjętych przez właściwe organy krajowe dotyczących okresów wycofania dla mięsa i odpadów.

CVMP, podczas posiedzenia w dniu 23 lipca 2003 r., zdecydowało zgodnie z art. 34 dyrektywy Rady 2001/82/WE o rozpoczęciu procedury w stosunku do produktów Eprinex pour-on zawierających eprinomektynę. Pytania dotyczące okresów wycofania zostały przedstawione autoryzowanym przedstawicielom dnia 28 lipca 2003 roku. Odpowiedzi dostarczono dnia 25 listopada 2003 roku.

CVMP poddawał już ocenie eprinomektynę w celu ustalenia maksymalnych limitów pozostałości (MRL) zgodnych z rozporządzeniem Rady 2377/90. CVMP oszacowało toksykologiczną dzienną dawkę przyjmowania (ADI) dla eprinomektyny na 5 µg/kg m.c. (300 µg/osobę), w oparciu o NOEL wynoszący 1,0 mg/kg m.c./dzień dla rozszerzenia źrenicy i ogniskowej degeneracji neuronów układu nerwowego zaobserwowanej w trwających 53 tygodnie badaniach nad toksycznością u psów rasy beagle przy zastosowaniu współczynnika bezpieczeństwa 200.

Eprinomektyna została włączona do Aneksu I rozporządzenia Rady 2377/90, a dla gatunków bydła ustalone zostały następujące MRL:

Tkanka mięśniowa: 50 µg/kg

Tkanka tłuszczowa: 250 µg/kg

Wątroba: 1500 µg/kg

Nerka: 300 µg/kg

Mleko: 20 µg/kg

### 2. Dyskusja

#### 2.1 Badania nad zmniejszaniem się dawki pozostałości leku

Do odnośnej procedury załączono jedno badanie pozostałości z użyciem radioizotopu i trzy bez jego zastosowania. Wszystkie badania zostały przeprowadzone zgodnie z wytycznymi GLP i przy zastosowaniu formułacji produktu będącego w obrocie w danych Państwach Członkowskich i w Norwegii w prawidłowej dawce. We wszystkich badaniach pobierano tylko tkankę tłuszczową okołonerkową, nie biorąc pod uwagę ilości tłuszczu zawartego w próbce. Nie mniej jednak, nie uważa się tego za przeszkodę podczas ustalania odpowiedniego okresu wycofania.

Podczas badań z użyciem radioizotopu u 14 młodych wołów i jałówek w wieku od 8 do 10 miesięcy podawano miejscowo znakowaną [5-3]H-eprinomektynę w jednorazowej dawce 0.5mg/kg masy ciała. Zwierzęta zabijano 7-go, 14-go, 21-go i 28-go dnia od podania leku, każdorazowo po trzy zwierzęta. Pobierano próbki tkanek takich jak mięśniowa, tkanka tłuszczowa okołonerkowa, wątroba, nerki i tkanka mięśniowa z okolicy podawania leku. Stężenia pozostałości znacznikowej leku oszacowano przy użyciu metody fluorescencji HPLC przy limicie wykrywania 1 µg/kg i limicie szacowania 2 µg/kg.

Przez cały okres czasu dokonywania pomiaru pozostałości leku były poniżej wartości MRL. Jednakże, zwierzęta zabijano tylko po okresie wycofania wynoszącym 7 dni lub dłuższym, zatem nie można

wykluczyć, iż MRL nie został przekroczony już wcześniej. Stężenia pozostałości pobrane z tkanki mięśniowej w okolicy podania leku wykazywały duże zróżnicowanie, największe stężenie leku wykryto w 28 dniu od podania leku – w ostatniej badanej próbce i to stężenie było wyższe niż w tkance mięśniowej (współczynnik ok. 3-4).

Badaniu bez użycia radioizotopu poddano 17 wykastrowanych sztuk bydła płci męskiej oraz 17 sztuk bydła płci żeńskiej w wieku od 17 do 20 miesięcy i podano im miejscowo eprinomektynę w jednorazowej dawce 0.5 mg/kg masy ciała. Zwierzęta zabijano 10-go, 17-go, 24-go, 34-go 44-go i 55-go dnia od podania leku, każdorazowo po 5 zwierząt. Zabito również dwa nie leczone zwierzęta kontrolne w dniu poprzedzającym podanie leku i dwa pozostałe 23 dni po leczeniu. Pobrano próbki tkanki mięśniowej, tkanki tłuszczowej okołonerkowej, wątroby, nerki oraz tkanki mięśniowej z miejsca aplikacji leku. Stężenia pozostałości znacznikowej leku oszacowano przy użyciu metody fluorescencji HPLC przy limicie wykrywania 1 µg/kg i limicie szacowania 2 µg/kg.

Przez cały okres czasu dokonywania pomiaru pozostałości leku utrzymywały się poniżej wartości MRL. Jednakże zwierzęta zabijano tylko po 10 lub więcej dniach od okresu wycofania, tak więc nie można wykluczyć, iż MRL nie został przekroczony we wcześniejszym okresie.

Drugiemu badaniu bez użycia radioizotopu poddano 14 wykastrowanych sztuk bydła płci męskiej oraz 13 sztuk bydła płci żeńskiej w wieku od 12 do 19 miesięcy i podano im miejscowo eprinomektynę w jednorazowej dawce 0.5 mg/kg masy ciała. Zwierzęta zabijano po ½, 1, 3, 5 i 7 dniu od zastosowania leku, każdorazowo po 5 sztuk. Ubito również dwa nie leczone zwierzęta kontrolne na dwa dni przed podaniem leku. Pobrano próbki z tkanki mięśniowej, tkanki tłuszczowej okołonerkowej, wątroby, nerki oraz tkanki mięśniowej z okolicy podawania leku. Stężenia pozostałości znacznikowej leku oszacowano przy użyciu metody fluorescencji HPLC przy limicie wykrywania 1 µg/kg i limicie szacowania 2 µg/kg.

Najwyższe stężenie pozostałości w tkance wykryto po trzech dniach, poczym się obniżyło, ale w żadnym momencie nie przekroczyło ono MRL.

Do trzeciej próby bez użycia radioizotopu użyto 13 cieląt nie przeżuujących pokarmu w wieku od 11 do 13 tygodni i podano im miejscowo eprinomektynę w jednorazowej dawce 0.5/mg/kg masy ciała. Zwierzęta zabito 1-go, 3-go 7-go i 14-go dnia od zakończenia leczenia, po trzy zwierzęta każdorazowo. Jedno nie leczone zwierzę kontrolne zabito tuż przed podaniem leku a jedno po 14 dniach. Pobrano próbki tkanki mięśniowej, tkanki tłuszczowej okołonerkowej, wątroby, nerki oraz tkanki mięśniowej z miejsca aplikacji leku. Stężenia pozostałości znacznikowej leku oszacowano przy użyciu metody fluorescencji HPLC przy limicie wykrywania 1 µg/kg i limicie szacowania 2 µg/kg.

Stężenie w osoczu i stężenie pozostałości było wyższe u zwierząt nieprzeżuujących niż u dorosłego bydła; osiągnięcie maksymalnego poziomu trwało dłużej; maksymalne stężenie resztkowe w tkankach było najwyższe po siedmiu dniach. Stężenia pozostałości tkanki przekroczyły poziom MRL po pierwszym dniu (w tkance tłuszczowej i mięśniowej) i po siedmiu dniach (w wątrobie, tkance tłuszczowej i mięśniowej), ale spadły poniżej limitu MRL po 14 dniach od zakończenia leczenia. W tym badaniu stężenia pozostałości wykazały większe zróżnicowanie.

## **2.2 Oszacowanie okresu wycofania**

Wszystkie cztery badania uznano za istotne i wykorzystano do oszacowania okresu wycofania. Okres wycofania obliczono przy wykorzystaniu metody statystycznej bądź metody alternatywnej zgodnie z komunikatem CVMP w sprawie wytycznych: podejście do harmonizacji okresów wycofania (EMA/CVMP/036/95). W przypadku trzech badań, dane pozwoliły na zastosowanie metody statystycznej. Okres wycofania obliczony na podstawie dwóch badań wynosił 15 dni oraz 3 dni na podstawie trzeciego badania, biorąc pod uwagę próbki tkanek wątroby. W przypadku czwartego badania nie można było zastosować metody statystycznej ze względu na dużą rozbieżność zbiorów danych. Podczas czwartego badania określono metodą alternatywną okres wycofania na 14 dni plus margines bezpieczeństwa, opierając się na próbkach pobranych z wątroby oraz na próbkach tkanki tłuszczowej i mięśniowej. Przy użyciu tej metody ustalono okres wycofania na 7 dni plus margines bezpieczeństwa dla pierwszego badania, 10 dni plus margines bezpieczeństwa dla drugiego badania i ½ dnia plus margines bezpieczeństwa dla trzeciego badania. Ogólnie rzecz biorąc, okres wycofania wynoszący 15 dni można uznać za właściwy, aby zapewnić obniżenie pozostałości leku poniżej MRL.

### **3. Wnioski i zalecenia**

W oparciu o wyniki czterech różnych badań nad ubytkami w stężeniach pozostałości leku przeprowadzonych na dorosłym bydło i osobnikach młodych, obliczono, że najdłuższy okres wycofania w mięsie i odpadach wynosi 15 dni (przy zastosowaniu metody statystycznej) lub 14 dni plus margines bezpieczeństwa (przy zastosowaniu metody alternatywnej). W związku z tym, CVMP zaleca, aby, dla wszystkich dopuszczonych do obrotu roztworów pour-on zawierających eprinomektynę do użytku zewnętrznego u różnych gatunków bydła występującą pod nazwą Eprinex lub pod innymi odmianami tej nazwy (patrz Aneks I), okres wycofania dla mięsa i odpadów wynosi 15 dni. Okres wycofania dla mleka wynoszący 0 dni obowiązujący w odpowiednich Państwach Członkowskich i Norwegii pozostaje bez zmian.