

LIITE I

**LUETTELO NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA, ANTOTAVOISTA,
ELÄINLAJEISTA JA MYYNILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA
JA NORJASSA**

Jäsenvaltio	Myyntiluvan Haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antotapa	Eläinlaji
Itävalta	Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Ranska	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Liuos	Paikallinen	Nauta
Belgia	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgia	EPRINEX POUR- ON	5 mg/ml	Liuos Ulkoiseen Käyttöön	Paikallinen	Nauta Mukaanlukien Lypsävät Lemmät
Tanska	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Yhdistynyt kuningaskunta	Eprinex Vet	5 mg/ml	Paikallisvalelu Liuos	Paikallinen	Nauta
Suomi	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Ranska	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Paikallisvalelu Liuos	Paikallinen	Nauta
Ranska	Mérial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Ranska	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Iholiuos	Paikallinen	Nauta
Saksa	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Saksa	Eprinex Pour-on	0.5 g / 100 ml	Liuos	Paikallinen	Nauta
Irlanti	Merial Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow Essex CM19 5TG Yhdistynyt kuningaskunta	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0.5 % w/v	Paikallisvalelu Liuos	Paikallinen	Liha-ja Lypsykarja Mukaanlukien Lypsävä Lypsykarja
Italia	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Italia	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Liuos Ulkoiseen Käyttöön	Paikallinen	Liha-ja Lypsykarja Mukaanlukien Lypsävä Lypsykarja

Jäsenvaltio	Myyntiluvan Haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antotapa	Eläinlaji
Luxemburg	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgia	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Liuos Ulkoiseen Käyttöön	Paikallinen	Nauta Mukaanlukien Lypsävät Lemmät
Alankomaat	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Alankomaat	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033	5 mg/ml	Liuos	Paikallinen	Nauta
Portugali	Merial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Portugali	Eprinex Pour-On	5 mg/ml	Paikallisvalelu Liuos	Paikallinen	Liha-ja Lypsykarja
Espanja	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Espanja	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Liuos	Paikallinen	Nauta ja Lypsy Lehmät
Ruotsi	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Ranska	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Paikallisvalelu Liuos	Paikallinen	Lypsävät ja Ei- Läpsävät Lemmät
Yhdistynyt kuningaskunta	Merial Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow Essex CM19 5TG Yhdistynyt kuningaskunta	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0.5% w/v	Paikallisvalelu Liuos	Paikallinen	Liha-ja Lypsykarja Mukaanlukien Lypsävä Lypsykarja
Norja	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Ranska	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Iholiuos	Paikallinen	Nauta Mukaanlukien Lypsävät Lemmät

LIITE II
TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

1. Johdanto ja tausta

Valelemalla annosteltavat Eprinex-valmisteet sisältävät eprinomektiinia, joka on avermektiinin sukuinen puolisynteettinen karjan, myös lypsylehmien, sisä- ja ulkoloisten hävittämiseen tarkoitettu yhdiste. Valmiste on hyväksytty Euroopan unionissa (kaikissa jäsenvaltioissa Kreikkaa lukuun ottamatta) ja Norjassa valeltavaksi liuokseksi paikalliseen käyttöön. Syötävälle kudoksille eri jäsenvaltioissa määrätty varoajat, 0–21 vuorokautta, poikkeavat toisistaan merkittävästi. Maidon varoajaksi oli yhdenmukaisesti määrätty 0 vuorokautta.

Kesäkuun 18. päivänä 2003 Saksa pyysi EMEA:n eläinlääkekomitealta (CVMP) neuvoston direktiivin 2001/82/EY artiklan 34 mukaista lausuntoa kansallisten toimivaltaisten viranomaisten toisistaan poikkeavista päätöksistä, jotka koskevat lihan ja teurasjätteiden varoaikoja valeltaville Eprinex-valmisteille annetuissa myyntiluvissa.

Kokouksessaan 23. heinäkuuta 2003 CVMP päätti aloittaa eprinomektiinia sisältävien valelemalla annosteltavien Eprinex-valmisteiden neuvoston direktiivin 2001/82/EY artiklan 34 mukaisen lausuntopyyntömenettelyn. Todetut kysymykset koskivat varoaikoja, ja ne esitettiin myyntiluvan haltijoille 28. heinäkuuta 2003. Vastaukset toimitettiin 25. marraskuuta 2003.

CVMP arvioi eprinomektiinia aikaisemmin, kun se määritteli neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2377/90 mukaisia jäämien enimmäismääriä (JEM). CVMP asetti eprinomektiinille toksikologisen ADI-arvon 5 µg painokiloa kohden (300 µg/henkilö). Se perustui NOEL-arvoon 1,0 mg painokiloa kohden päivässä, joka saatiin 53-viikkoisesta toksisuustutkimuksesta, jossa havaittiin silmäterän laajentumista ja silmän polttopisteen hermojärjestelmän rappeutumista beagle-rotuisilla koirilla, kun käytettiin turvallisuuseroita 200.

Eprinomektiini sisällytettiin neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteeseen I, ja sille asetettiin seuraavat jäämien enimmäismäärät nautaeläimille:

Lihäs: 50 µg/kg
Rasva: 250 µg/kg
Maksa: 1500 µg/kg
Munuainen: 300 µg/kg
Maito: 20 µg/kg

2. Keskustelu

2.1 Jäämien poistumista koskevat tutkimukset

Lausuntopyyntömenettelyä varten suoritettiin karjalla yksi jäämien poistumista koskeva radioisotooppitutkimus ja kolme jäämien poistumista koskevaa tutkimusta, joissa ei käytetty radioisotooppeja. Kaikki tutkimukset suoritettiin hyvän laboratoriokäytännön (GLP) ohjeiden mukaisesti ja käyttäen kaikissa jäsenvaltioissa ja Norjassa voimassa olevan myyntiluvan mukaista oikeaa annosta. Kaikissa tutkimuksissa otettiin näytteeksi vain munuaisrasva eikä jäämien pitoisuutta annostelukohdan rasvassa tutkittu. Tämän ei kuitenkaan katsottu vaikeuttavan sopivan varoajan määrittämistä.

Radioisotooppitutkimuksessa 14 sonniin ja hiehoon, joiden ikä oli 8–10 kuukautta, siveltiin radioaktiivisella merkkiaineella [5-3]H merkittyä eprinomektiinia paikallisesti yksi annos, jonka suuruus oli 0,5 mg eläimen painokiloa kohden. Eläimet teurastettiin 7, 14, 21 ja 28 vuorokauden kuluttua käsittelystä, kolme eläintä jokaisena ajankohtana. Lihaksesta, munuaisrasvasta, maksasta, munuaisesta ja annostelukohdan lihaksesta otettiin kudoksenäytteet. Merkkiaineen jäämän pitoisuudet määritettiin validoidulla HPLC-fluoresenssimenetelmällä, jonka erotuskyky on 1 µg/kg ja määrittäysraja 2 µg/kg.

Kaikkien mittauskohtien jäämät olivat jäämien enimmäismäärien arvojen alapuolella. Eläimet teurastettiin kuitenkin seitsemän vuorokauden tai sitä pidemmän varoajan jälkeen eikä tästä syystä voida sulkea pois sitä, ettei aikaisempina ajankohtina olisi ylitetty jäämien enimmäismääriä. Annostelukohdan lihaksen jäämien pitoisuudet vaihtelivat paljon; suurin pitoisuus havaittiin 28 vuorokauden ikäisessä näytteessä tutkimuksen viimeisenä mittausajankohtana ja annostelukohdassa jäämien pitoisuudet olivat suurempia kuin lihaksessa (kerroin noin 3–4).

Tutkimuksessa, jossa ei käytetty radioisotooppeja, 17 lihakarjan kuohittuun sonniin ja 17 lihakarjan naarasnautaan, joiden ikä oli 17–20 kuukautta, siveltiin eprinomektiinia paikallisesti yksi annos, jonka suuruus oli 0,5 mg eläimen painokiloa kohden. Eläimet teurastettiin 10, 17, 24, 34, 44 ja 55 vuorokauden

kuluttua käsittelystä, viisi eläintä jokaisena ajankohtana. Kaksi käsittelemätöntä vertailueläintä teurastettiin vuorokautta ennen käsittelyä ja kaksi muuta eläintä teurastettiin 23 vuorokautta käsittelyn jälkeen. Lihaksesta, munuaisrasvasta, maksasta, munuaisesta ja annostelukohdan lihaksesta otettiin kudoksenäytteet. Merkkiaineen jäämän pitoisuudet määritettiin validoidulla HPLC-fluoresenssimenetelmällä, jonka erotuskyky on 1 µg/kg ja määritysraja 2 µg/kg.

Kaikkien mittauskohtien jäämäpitoisuudet olivat jäämien enimmäismäärien arvojen alapuolella. Eläimet teurastettiin kuitenkin kymmenen vuorokauden tai sitä pidemmän varoajan jälkeen eikä tästä syystä voida sulkea pois sitä, ettei aikaisempina ajankohtina olisi ylitetty jäämien enimmäismääriä.

Toisessa tutkimuksessa, jossa ei käytetty radioisotooppeja, 14 kuohittuun sonniin ja 13 naarasnautaan, joiden ikä oli 12–19 kuukautta, siveltiin eprinomektiinia paikallisesti yksi annos, jonka suuruus oli 0,5 mg eläimen painokiloa kohden. Eläimet teurastettiin 0,5, 1, 3, 5 ja 7 vuorokauden kuluttua käsittelystä, viisi eläintä jokaisena ajankohtana. Kaksi käsittelemätöntä vertailueläintä teurastettiin kaksi vuorokautta ennen käsittelyä. Lihaksesta, munuaisrasvasta, maksasta, munuaisesta ja annostelukohdan lihaksesta otettiin kudoksenäytteet. Merkkiaineen jäämien pitoisuudet määritettiin validoidulla HPLC-fluoresenssimenetelmällä, jonka erotuskyky on 1 µg/kg ja määritysraja 2 µg/kg.

Kudosten jäämien pitoisuudet olivat korkeimmillaan kolmen vuorokauden jälkeen, ne laskivat sen jälkeen eivätkä minään ajankohtana ylittäneet jäämien enimmäismääriä.

Kolmannessa tutkimuksessa, jossa ei käytetty radioisotooppeja, 12 juottovasikkaan, jotka olivat sonnivasikoita ja joiden ikä oli 11–13 viikkoa, siveltiin eprinomektiinia paikallisesti yksi annos, jonka suuruus oli 0,5 mg eläimen painokiloa kohden. Eläimet teurastettiin 1, 3, 7 ja 14 vuorokauden kuluttua käsittelystä, kolme eläintä jokaisena ajankohtana. Juuri ennen käsittelyä teurastettiin yksi vertailueläin ja toinen vertailueläin teurastettiin 14 vuorokauden kuluttua. Lihaksesta, munuaisrasvasta, maksasta, munuaisesta ja annostelukohdan lihaksesta otettiin kudoksenäytteet. Merkkiaineen jäämien pitoisuudet määritettiin validoidulla HPLC-fluoresenssimenetelmällä, jonka erotuskyky on 1 µg/kg ja määritysraja 2 µg/kg.

Plasman ja jäämien pitoisuudet olivat juottovasikoilla korkeampia kuin täysikasvuisella karjalla ja korkeimman pitoisuuden saavuttamiseen vasikoilla kului pidempi aika; kudosten jäämien pitoisuudet olivat korkeimmillaan seitsemän vuorokauden jälkeen. Kudosten jäämien pitoisuudet ylittivät jäämien enimmäismäärän yhden vuorokauden kuluttua (rasva- ja lihaskudokset) ja seitsemän vuorokauden kuluttua (maksat, rasva- ja lihaskudokset), mutta 14 vuorokauden kuluttua käsittelystä pitoisuudet olivat jäämien enimmäismäärien arvojen alapuolella. Tässä tutkimuksessa jäämien pitoisuudet vaihtelivat suuresti.

2.2 Varoaikojen laskeminen

Kaikkien neljän tutkimuksen katsottiin sopivan käytettäväksi varoajan määrittämiseen. Varo aika laskettiin joko tilastollisella menetelmällä tai vaihtoehtoisella menetelmällä varo aikojen harmonisointia koskevan CVMP:n opastavan huomautuksen (EMA/CVMP/036/95) mukaisesti. Kolmen tutkimuksen tuloksissa voitiin käyttää tilastollisia menetelmiä. Kahdessa tutkimuksessa laskettu varo aika oli 15 vuorokautta ja kolmannessa, jossa se perustui poistumiseen maksasta, varo aika oli kolme vuorokautta. Neljännessä tutkimuksessa ei voitu käyttää tilastollista menettelyä, koska tulosten vaihtelu oli niin suuri. Vaihtoehtoinen menettely, joka perustuu poistumiseen maksasta, rasvasta ja lihaksesta, antaa neljännen tutkimuksen varo ajaksi 14 vuorokautta ja turvallisuusmarginaalin. Tämä menettely antaa ensimmäisen tutkimuksen varo ajaksi seitsemän vuorokautta ja turvallisuusmarginaalin, toisen tutkimuksen varo ajaksi kymmenen vuorokautta ja turvallisuusmarginaalin ja kolmannen tutkimuksen varo ajaksi 0,5 vuorokautta ja turvallisuusmarginaalin. Kaiken kaikkiaan 15 vuorokauden varo aikaa pidetään sopivana varmistamaan, että jäämät poistuvat niin, että niiden pitoisuus on jäämien enimmäismäärien arvojen alapuolella.

3. Johtopäätökset ja suositukset

Aikuisella karjalla ja vasikoilla suoritettujen neljän eri jäämien poistumista koskevan tutkimuksen perusteella pisin laskennallinen lihan ja teurasjätteen varo aika on 15 vuorokautta (tilastollisella menettelyllä) tai 14 vuorokautta ja turvallisuusmarginaali (vaihtoehtoisella menettelyllä). Tästä syystä CVMP suositteli, että kaikissa myyntiluvissa, jotka koskevat eprinomektiinia sisältäviä vaaleita liuoksia, jotka on tarkoitettu nautaeläimille paikalliseen käyttöön ja jotka tunnetaan nimellä Eprinex tai sen nimen liitteen I mukaisilla muunnelmilla, lihalle ja teurasjätteille asetetaan 15 vuorokauden varo aika. Maidon varo aika, joka on 0 vuorokautta kaikissa jäsenvaltioissa ja Norjassa, pidetään ennallaan.