

I. sz. MELLÉKLET

**MEGNEVEZÉSEK, GYÓGYSZERFORMÁK, HATÁSERŐSSÉGEK, ALKALMAZÁSI
MÓDOK, ÁLLATFAJOK ÉS FORGALOMBA HOZATALI JOGOSULTAK LISTÁJA A
TAGÁLLAMOKBAN ÉS NORVÉGIÁBAN**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi terméknev	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód	Állatfaj
Ausztria	Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Franciaország	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Oldat	Helyi	Szarvasmarha
Belgium	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgium	EPRINEX POUR-ON	5 mg/ml	Oldat külsőleges használatra	Helyi	Szarvasmarha, beleértve a tejelő teheneket
Dánia	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Egyesült Királyság	Eprinex Vet	5 mg/ml	Ráöntő oldat	Helyi	Szarvasmarha
Finnország	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Franciaország	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Ráöntő oldat	Helyi	Szarvasmarha
Franciaország	Mérial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Franciaország	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Külsőleges oldat	Helyi	Szarvasmarha
Németország	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Németország	Eprinex Pour-on	0,5 g/100 ml	Oldat	Helyi	Szarvasmarha
Írország	Merial Ltd Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Egyesült Királyság	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0,5 % w/v	Ráöntő oldat	Helyi	Húshasznú és tejhasznú marhák, beleértve a tejelő tejhasznú marhákat
Olaszország	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Olaszország	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Oldat külsőleges használatra	Helyi	Húshasznú és tejhasznú marhák, (beleértve a tejelő teheneket)

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi terméknév	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód	Állatfaj
Luxemburg	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgium	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Oldat külsőleges használatra	Helyi	Szarvasmarha, beleértve a tejelő teheneket
Hollandia	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Hollandia	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033	5 mg/ml	Oldat	Helyi	Szarvasmarha
Portugália	Merial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Portugália	Eprinex Pour-On	5 mg/ml	Ráöntő oldat	Helyi	Húshasznú és tejhasznú marhák
Spanyolország	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Spanyolország	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Oldat	Helyi	Szarvasmarha és tejhasznú tehenek
Svédország	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Franciaország	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Ráöntő oldat	Helyi	Tejelő és nem tejelő szarvasmarhák
Egyesült Királyság	Merial Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Egyesült Királyság	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0,5% w/v	Ráöntő oldat	Helyi	Húshasznú és tejhasznú marhák, beleértve a tejelő tejhasznú marhákat
Norvégia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Franciaország	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Külsőleges oldat	Helyi	Szarvasmarha (beleértve a tejelő tejhasznú teheneket)

II. sz. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

1. Bevezetés és háttérinformációk

Az Eprinex pour-on készítmények eprinomektint tartalmaznak, ami az avermektinek családjába tartozó félszintetikus vegyület, és a szarvasmarhák, beleértve a tejelő teheneket, külső és belső parazitózisainak kezelésére szolgál. A készítményt az Európai Unióban (Görögország kivételével valamennyi tagállamban) és Norvégiában helyi alkalmazású pour-on készítményként engedélyezték. A különböző tagállamokban az ehető szövetekre előírt élelmezés-egészségügyi várakozási idő jelentősen eltér egymástól, 0 és 21 nap között változik. A tejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő következetesen 0 napban lett meghatározva.

Németország a 2001/82/EK sz. Tanácsi Direktíva 34. cikkelye szerinti szakvéleményt kért az Állatgyógyászati Készítmények Bizottságától (Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP) az illetékes nemzeti hatóságoknak az Eprinex pour-on készítmények forgalomba hozatali engedélyének kiadásakor a hús és az ehető szövetek élelmezés-egészségügyi várakozási idejére vonatkozó eltérő döntéshozatalával kapcsolatban 2003. június 18-án.

A CVMP a 2003. július 23-i ülésén az eprinomektin tartalmú Eprinex pour-on készítményekre vonatkozóan a 2001/82/EK sz. Tanácsi Direktíva 34. cikkelye szerinti döntéshozatali eljárás megindítása mellett döntött. A bizottság megfogalmazta az élelmezés-egészségügyi várakozási időre vonatkozó kérdéseket, és 2003. július 28-án átadta azokat a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak. A válaszokat 2003. november 25-én nyújtották be.

Ezt megelőzően a CVMP a 2377/90 sz. Tanácsi Rendelettel összhangban kiértékelte az eprinomektint a maximális maradékanyag határértékek (Maximum Residual Limits, MRLs) megállapítását illetően. A CMPV az eprinomektrinre 5 µg/ttkg (300 µg/személy) toxikológiailag elfogadható napi beviteli mennyiséget (Acceptable Daily Intake, ADI) állapított meg a beagle kutyákon végezett 53 hetes toxicitási vizsgálat során megfigyelt pupillatágulásra és a neuronok fokális degenerációjára vonatkozóan az 1,0 mg/ttkg/nap észlelt hatás nélküli szint (No Observed Effect Level, NOEL) érték alapján, 200-as biztonsági faktor alkalmazva.

Az eprinomektin felvételre került a 2377/90 sz. Tanácsi Rendelet I. sz. mellékletébe, és a szarvasmarha fajra a következő maradékanyag határértékek lettek megállapítva:

Izom: 50 µg/kg
Zsír: 250 µg/kg
Máj: 1500 µg/kg
Vese: 300 µg/kg
Tej: 20 µg/kg

2. Tárgyalás

2.1 Maradékanyag kiürülési vizsgálatok

A döntési eljárás során egy izotóppal jelzett és három izotóppal nem jelzett, szarvasmarhákban végezett maradékanyag kiürülési vizsgálat eredményei lettek benyújtva. Valamennyi vizsgálat a jó laboratóriumi gyakorlat (Good Laboratory Practice, GLP) irányelveinek megfelelően, az összes érintett tagállamban és Norvégiában forgalmazott készítmény megfelelő adagját alkalmazva lett lefolytatva. Valamennyi vizsgálatban csak a vesekörüli zsírból lett minta véve, a maradékanyag koncentrációja az alkalmazás helyén található zsírszövetben nem lett megvizsgálva. Ez azonban úgy tekinthető, hogy nem okoz nehézségeket a megfelelő élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásában.

Az izotópos vizsgálat során, [5-3]H-izotóppal jelezett eprinomektint adtak tizennégy 8-10 hónapos bikának és üszőnek lokálisan 0,5 mg/ttkg egyszeri adagban alkalmazva. Az állatokat a kezelés utáni 7., 14., 21. és 28. napon vágták le, alkalmanként három egyedet. Szövetmintát az izmokból, a vesekörüli zsírállományból, a májból, veséből és az alkalmazás helyén az izomból vettek. A marker reziduum koncentrációját jóváhagyott fluoreszcens HPLC [nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás] vizsgálattal határozták meg, mellyel a kimutathatósági határérték 1 µg/kg és a mennyiségi meghatározás határértéke 2 µg/kg.

A maradékanyag mennyisége minden mérési ponton az MRL értékek alatt volt. Az állatokat azonban 7 napos vagy hosszabb élelmezés-egészségügyi várakozási idő után vágták le, következésképpen nem zárható ki, hogy a korábbi időpontokban mérhető maradékanyag mennyiség sem haladta meg az MRL

értéket. Az alkalmazás helyén az izomban mért maradékanyag koncentrációk nagy eltéréseket mutattak, a legnagyobb koncentrációt a vizsgálat legkésőbbi időpontjában, egy 28 napos mintában találták, a maradékanyag koncentráció magasabb volt, mint az izomban (egy 3-4 körüli faktorial megszorozva).

Egy izotóppal nem jelzett anyaggal végzett vizsgálat során 17 ökor és 17 nőivarú húshasznú szarvasmarhánál - valamennyi 17 és 20 hónap közötti életkorú – helyileg eprinomektint alkalmaztak 0,5 mg/ttkg egyszeri adagban. Az állatokat a kezelés utáni 10., 17., 24., 34., 44. és 55. napon vágták le, alkalmanként 5 egyedet. Két nem kezelt kontroll állatot a kezelés előtti napon, másik kettőt a kezelés után 23 nappal vágtak le. Szövetmintát az izomból, a vesekörüli zsírállományból, a májból, veséből és az adagolás helyén lévő izomból vettek. A marker reziduum koncentrációját jóváhagyott fluoreszcens HPLC vizsgálattal határozták meg, mellyel a kimutathatósági határérték 1 µg/kg, a mennyiségi meghatározás határértéke 2 µg/kg.

A maradékanyag koncentrációja minden mért ponton az MRL értékek alatt volt. Az állatokat azonban 10 napos vagy hosszabb ételmezés-egészségügyi várakozási idő után vágták le, következésképpen nem zárható ki, hogy a korábbi időpontokban mérhető maradékanyag mennyiség sem haladta meg az MRL értéket.

Egy másik izotóppal nem jelzett anyaggal végzett vizsgálat során 14 ökor és 13 nőivarú szarvasmarhánál - valamennyi 12 és 19 hónap közötti életkorú – helyileg eprinomektint alkalmaztak 0,5 mg/ttkg egyszeri adagban. Az állatokat a kezelés utáni 0,5., 1., 3., 5., és 7. napon vágták le, alkalmanként 5 egyedet. Két nem kezelt kontroll állatot a kezelés előtt két nappal vágtak le. Szövetmintát az izomból, a vesekörüli zsírállományból, a májból, veséből és az adagolás helyén lévő izomból vettek. A marker reziduum koncentrációját jóváhagyott fluoreszcens HPLC vizsgálattal határozták meg, mellyel a kimutathatósági határérték 1 µg/kg, a mennyiségi meghatározás határértéke 2 µg/kg.

A szöveti maradékanyag koncentráció 3 nap után volt a legmagasabb, ezt követően csökkent, és egyetlen időpontban sem haladta meg az MRL értéket.

A harmadik izotóppal nem jelzett anyaggal végzett vizsgálat során 12 kifejlett bendőflórával nem rendelkező bikaborjúnál - valamennyi 11 és 13 hét közötti életkorú – helyileg eprinomektint alkalmaztak 0,5 mg/ttkg egyszeri adagban. Az állatokat a kezelés utáni 1., 3., 7., és 14. napon vágták le, alkalmanként 3 egyedet. Egy nem kezelt kontroll állatot közvetlenül a kezelés előtt vágtak le, egy másikat 14 nap múlva. Szövetmintát az izomból, a vesekörüli zsírállományból, a májból, veséből és az adagolás helyén lévő izomból vettek. A marker reziduum koncentrációját jóváhagyott fluoreszcens HPLC vizsgálattal határozták meg, mellyel a kimutathatósági határérték 1 µg/kg, a mennyiségi meghatározás határértéke 2 µg/kg.

A plazmaszintek és a maradékanyag szintek magasabbak voltak a kifejlett bendőflórával nem rendelkező borjakban, mint a felnőtt szarvasmarhákban, és a maximum szintek hosszabb idő után alakultak ki; a szöveti maradékanyag koncentráció 7 nap után volt a legmagasabb. A szöveti maradékanyag koncentráció az 1. napon (zsírban és izomban) és a 7. napon (májban, zsírban és izomban) haladta meg az MRL értéket, de a kezelést követő 14. napon az MRL érték alatt volt. Ebben a vizsgálatban a maradékanyag koncentrációk nagy változatosságot mutattak.

2.2 Az ételmezés-egészségügyi várakozási idő kiszámítása

Mind a négy vizsgálat relevánsnak tekinthető az ételmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásában történő felhasználás tekintetében. Az ételmezés-egészségügyi várakozási idő kiszámítása vagy statisztikai megközelítéssel vagy alternatív megközelítéssel történt, attól függően, hogy melyik volt a megfelelő megközelítés a CVMP irányelvek szerinti ételmezés-egészségügyi várakozási idők (EMA/CVMP/036/95) harmonizálására. Három vizsgálatnál tették lehetővé az adatok a statisztikai megközelítés alkalmazását. A vizsgálatok közül kettőnél a számított ételmezés-egészségügyi várakozási idő 15 nap volt, harmadiknál 3 nap a májból történő kiürülés alapján. A negyedik vizsgálatnál a statisztikai módszer nem volt használható az adatok túl nagy szórásai miatt. Az alternatív megközelítés a negyedik vizsgálatnál 14 nap plusz biztonsági ráhagyás ételmezés-egészségügyi várakozási időt eredményezett a májból, a zsírból és az izomból történő kiürülés alapján. Ez a megközelítés 7 nap plusz biztonsági ráhagyást eredményez az első vizsgálatnál, 10 nap plusz biztonsági ráhagyást a másodiknál, és 0,5 nap plusz biztonsági ráhagyást a harmadiknál. Összességében egy 15 napos ételmezés-egészségügyi várakozási idő megfelelőnek tekinthető az MRL érték alatti maradékanyag mennyiségek kiürülésének biztosítása szempontjából.

3. Következtetések és ajánlások

A négy különböző, felnőtt szarvasmarhákban valamint borjakban lefolytatott maradékanyag kiürülési vizsgálat eredményei alapján a számított leghosszabb ételmezés-egészségügyi várakozási idő húspan és ehető szövetekben 15 nap (statisztikai megközelítéssel) vagy 14 nap plusz biztonsági ráhagyás (alternatív megközelítéssel). Következésképpen a CVMP azt ajánlotta, hogy minden forgalomba hozatali engedély a szarvasmarha fajnál helyi kezelésre szánt eprinomektin tartalmú, Eprinex néven vagy az I. sz. Mellékletben hivatkozott más neveken ismert pour-on készítményekre a húspan és ehető szövetekre vonatkozóan az ételmezés-egészségügyi várakozási időt 15 napban határozza meg. Ez nem érinti a valamennyi érintett tagállamban és Norvégiában a tejre megállapított 0 napos ételmezés-egészségügyi várakozási időt.