

## **ALLEGATO I**

**LISTA DEI NOMI, FORME FARMACEUTICHE, DOSAGGI, VIE DI  
SOMMINISTRAZIONE, SPECIE ANIMALI E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI ED IN NORVEGIA**

Stato Membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Denominazione commerciale	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione	Specie animali
Austria	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francia	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Soluzione	Topica	Bovini
Belgio	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgio	EPRINEX POUR-ON	5 mg/ml	Soluzione per uso esterno	Topica	Bovini incluse bovine in lattazione
Danimarca	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Sandringham Avenue Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Regno Unito	Eprinex Vet	5 mg/ml	Soluzione per pour-on	Topica	Bovini
Finlandia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francia	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Soluzione per pour-on	Topica	Bovini
Francia	Merial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Francia	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Soluzione cutanea	Topica	Bovini
Germania	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Germania	Eprinex Pour-on	0.5 g / 100 ml	Soluzione	Topica	Bovini
Irlanda	Merial Animal Health Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Regno Unito	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0.5 % p/v	Soluzione per pour-on	Topica	Manzi e bovine da latte incluse bovine da latte in lattazione

Stato Membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Denominazione commerciale	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione	Specie animali
Italia	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Italia	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Soluzione per uso esterno	Topica	Manzi e bovine da latte (incluse bovine in lattazione)
Lussemburgo	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgio	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Soluzione per uso esterno	Topica	Bovini incluse bovine in lattazione
Paesi Bassi	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Paesi Bassi	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGLN 9033	5 mg/ml	Soluzione	Topica	Bovini
Portogallo	Merial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Portogallo	Eprinex Pour-On	5 mg/ml	Pour-on	Topica	Manzi e bovine da latte
Spagna	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Spagna	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Soluzione	Topica	Bovini e bovine da latte
Svezia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francia	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Soluzione per pour-on	Topica	Bovine in lattazione e non
Regno Unito	Merial Animal Health Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow Essex CM19 5TG Regno Unito	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0.5% p/v	Soluzione per pour-on	Topica	Manzi e bovine da latte incluse bovine da latte in lattazione
Norvegia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francia	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Soluzione cutanea	Topica	Bovini (incluse bovine da latte in lattazione)

**ALLEGATO II**  
**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### 1. Introduzione e antefatti

I prodotti Eprinex pour-on, da distribuire lungo la linea dorsale dell'animale, contengono eprinomectina, un composto semisintetico appartenente alla famiglia dell'ivermectina destinato al trattamento dei parassiti interni ed esterni dei bovini, comprese le vacche in lattazione. Il commercio del prodotto come farmaco pour-on per uso topico è stato autorizzato nell'Unione europea (da tutti gli Stati membri, con l'esclusione della Grecia) e in Norvegia. I periodi di attesa stabiliti da ciascuno Stato membro per i tessuti destinati all'alimentazione umana si presentano significativamente eterogenei, poiché variano da 0 a 21 giorni. Il periodo di attesa relativo al latte, invece, è stato concordemente fissato in 0 giorni.

Il 18 giugno 2003 la Germania ha richiesto al CVMP un parere ai sensi dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE del Consiglio concernente le decisioni divergenti assunte dalle autorità nazionali competenti in merito ai periodi di attesa per carne e interiora al momento di rilasciare le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti Eprinex pour-on.

Il CVMP, nel corso dell'incontro del 23 luglio 2003, ha deciso di avviare una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE del Consiglio per i prodotti Eprinex pour-on contenenti eprinomectina. Le questioni individuate riguardavano i periodi di attesa e sono state presentate ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio in data 28 luglio 2003. Le risposte sono state inoltrate il 25 novembre 2003.

Il CVMP aveva precedentemente effettuato una valutazione dell'eprinomectina allo scopo di stabilire i limiti massimi di residui tollerabili (MRL) in conformità al regolamento 2377/90 del Consiglio. Per l'eprinomectina il CVMP aveva in precedenza fissato un dosaggio giornaliero accettabile tossicologico pari a 5 µg/kg di peso corporeo (300 µg per individuo) secondo il valore NOEL di 1,0 mg/kg di peso corporeo al giorno. Tale valore NOEL veniva desunto in base al riscontro di midriasi e di degenerazione neuronale focale del sistema nervoso (effetti evidenziati in uno studio tossicologico della durata di 53 settimane svolto in cani beagle). Il fattore di sicurezza adottato era pari a 200.

L'eprinomectina è stata inclusa nell'allegato I del regolamento 2377/90 del Consiglio. Per le specie bovine sono stati stabiliti i seguenti limiti di residuo massimo:

muscolo: 50 µg/kg

tessuto adiposo: 250 µg/kg

fegato: 1500 µg/kg

rene: 300 µg/kg

latte: 20 µg/kg

### 2. Discussione

#### 2.1 Studi di deplezione residuale

Per la procedura di deferimento sono stati condotti alcuni studi volti a rilevare il decremento della sostanza nei bovini. In uno studio è stato utilizzato il farmaco radiomarcato, mentre in altri tre è stata impiegata eprinomectina non radiomarcata. Tutti gli studi sono stati effettuati in conformità alle linee guida sulla buona pratica di laboratorio, utilizzando le dosi di prodotto commercializzate in tutti gli Stati membri interessati e in Norvegia. In tutti gli studi è stato esaminato solamente il grasso perirenale, mentre la concentrazione residua nel tessuto adiposo in corrispondenza del punto di applicazione non è stata misurata. Tuttavia ciò non è considerato un ostacolo all'individuazione di un adeguato periodo di attesa.

Nello studio effettuato con la molecola radiomarcata 14 tra bovini castrati e vacche nullipare, di età compresa fra 8 e 10 mesi, sono stati sottoposti a somministrazione topica di [5-3]H-eprinomectina radiomarcata in una dose unica di 0,5 mg/kg di peso corporeo. Gli animali sono stati macellati a distanza di 7, 14, 21 e 28 giorni dal trattamento, tre capi per volta. Sono stati prelevati campioni di tessuto muscolare, di grasso perirenale, di fegato, di rene e di muscolo in corrispondenza del punto di somministrazione. Le concentrazioni residue del marcatore sono state misurate mediante un metodo convalidato di HPLC-fluorescenza con un limite di sensibilità per la presenza della sostanza pari a 1 µg/kg e con un limite di quantificazione della sostanza pari a 2 µg/kg.

I residui erano inferiori ai valori MRL in tutte le misurazioni. Nondimeno, la macellazione degli animali non è avvenuta prima di sette giorni dalla somministrazione del prodotto; pertanto non si poteva escludere che, dopo intervalli di tempo minori, i valori MRL non fossero stati superati. Le concentrazioni residue presenti nel muscolo in corrispondenza del punto di somministrazione si sono dimostrate ampiamente variabili. La concentrazione più elevata è stata ritrovata in un campione proveniente da un animale macellato dopo 28 giorni di attesa, l'intervallo più lungo dello studio, e le concentrazioni residue erano più elevate che nel tessuto muscolare in genere (con un rapporto di circa 3-4 volte).

In uno studio eseguito utilizzando la molecola non radiomarcata 17 bovini maschi castrati e 17 femmine, tutti da carne, di età comprese fra 17 e 20 mesi, sono stati sottoposti a un'unica somministrazione topica di eprinomectina

alla dose di 0,5 mg/kg di peso. Gli animali sono stati macellati, a gruppi di cinque per volta, a distanza di 10, 17, 24, 34, 44 e 55 giorni dal trattamento. Due animali non trattati, utilizzati come controllo, sono stati macellati il giorno prima del trattamento e altri due a distanza di 23 giorni dal trattamento. Sono stati prelevati campioni di tessuto muscolare, di grasso perirenale, di fegato, di rene e di muscolo in corrispondenza del punto di somministrazione. Le concentrazioni residuali del marcatore sono state misurate mediante un metodo convalidato di HPLC-fluorescenza con un limite di sensibilità per la presenza della sostanza pari a 1 µg/kg e con un limite di quantificazione della sostanza pari a 2 µg/kg.

Le concentrazioni residuali si sono dimostrate inferiori ai valori MRL in tutte le misurazioni effettuate. Tuttavia gli animali sono stati macellati dopo un tempo di attesa non inferiore a 10 giorni. Pertanto non si poteva escludere che i valori MRL non fossero stati superati nel periodo precedente.

In un secondo studio effettuato senza radiomarcatura 14 bovini maschi castrati e 13 femmine, di età compresa tra 12 e 19 mesi, sono stati sottoposti a somministrazione topica di eprinomectina a un'unica dose di 0,5 mg/kg di peso. Gli animali sono stati abbattuti a distanza di 0,5, 1, 3, 5 e 7 giorni dal trattamento, cinque capi per volta. Due animali di controllo non trattati sono stati macellati due giorni prima del trattamento. Sono stati prelevati campioni di tessuto muscolare, di grasso perirenale, di fegato, di rene e di muscolo in corrispondenza del punto di somministrazione. Le concentrazioni residuali del marcatore sono state misurate mediante un metodo convalidato di HPLC-fluorescenza, con un limite di sensibilità per la presenza della sostanza pari a 1 µg/kg e con un limite di quantificazione della sostanza pari a 2 µg/kg.

Le concentrazioni residuali presenti nei tessuti erano massime dopo tre giorni e si riducevano in seguito senza superare mai i valori MRL.

Nel terzo studio effettuato senza radiomarcatura 12 vitelli maschi che non avevano ancora ruminato, di età compresa tra 11 e 13 settimane, sono stati sottoposti a un'unica somministrazione topica di eprinomectina alla dose di 0,5 mg/kg di peso. Gli animali sono stati macellati a distanza di 1, 3, 7, e 14 giorni dal trattamento, tre capi alla volta. Un animale di controllo non trattato era stato macellato subito prima dell'inizio del trattamento e un altro è stato abbattuto dopo 14 giorni. Sono stati prelevati campioni di tessuto muscolare, di grasso perirenale, di fegato, di rene e di muscolo in corrispondenza del punto di somministrazione. Le concentrazioni residuali del marcatore sono state misurate mediante un metodo convalidato di HPLC-fluorescenza, con un limite di sensibilità per la presenza della sostanza pari a 1 µg/kg e con un limite di quantificazione della sostanza pari a 2 µg/kg.

Le concentrazioni plasmatiche e le quantità residuali erano maggiori nei vitelli che non avevano ancora ruminato rispetto agli animali adulti e impiegavano più tempo a raggiungere il livello massimo. Le concentrazioni residuali nei tessuti risultavano massime dopo sette giorni. Le concentrazioni residuali nei tessuti superavano i valori MRL dopo un giorno (nel grasso e nel muscolo) e dopo sette giorni (nel fegato, nel grasso e nel muscolo), ma erano inferiori ai valori MRL a distanza di 14 giorni dal trattamento. Le concentrazioni residuali in questo studio presentavano ampie variazioni.

## **2.2 Calcolo dei periodi di attesa**

Tutti i quattro studi summenzionati sono stati considerati pertinenti ai fini della determinazione del periodo di attesa. Tale periodo è stato calcolato sia mediante un approccio statistico sia mediante un approccio alternativo, secondo quanto ritenuto più appropriato, con riferimento al documento orientativo del CVMP sull'armonizzazione dei periodi di attesa (EMEA/CVMP/036/95). Relativamente a tre degli studi effettuati, i dati consentivano l'approccio statistico. Il periodo di attesa calcolato risultava di 15 giorni in due di tali studi e di tre giorni nel terzo, in base al grado di diminuzione della sostanza nel fegato. Nel caso del quarto studio il metodo statistico non poteva essere applicato a causa dell'ampia variazione nella serie dei dati. L'approccio alternativo, in quest'ultimo studio, ha indicato un periodo di attesa pari a 14 giorni più un margine di sicurezza, calcolato in base alla diminuzione della concentrazione nel fegato, nel grasso e nel muscolo. Lo stesso approccio ha portato a calcolare periodi di attesa di 7 giorni più un margine di sicurezza nel primo studio, 10 giorni più un margine di sicurezza nel secondo studio e 0 giorni più un margine di sicurezza nel caso del terzo studio. Globalmente un periodo di 15 giorni di attesa è considerato adeguato per garantire un abbattimento della concentrazione dei residui al di sotto dei valori MRL.

## **3. Conclusioni e raccomandazioni**

In base ai risultati di quattro differenti studi relativi alla riduzione del residuo, condotti in bovini adulti e in vitelli, il massimo periodo di attesa calcolato per la carne e le interiora è risultato di 15 giorni (mediante l'approccio statistico) o di 14 giorni più un margine di sicurezza (mediante l'approccio alternativo). Pertanto, il CVMP ha raccomandato che tutte le autorizzazioni per l'immissione in commercio di soluzioni pour-on contenenti eprinomectina per uso topico destinate alle specie bovine e denominate Eprinex (o loro varianti, il cui nome è riportato nell'allegato I) prevedano un periodo di attesa per la carne e le interiora di 15 giorni. Il periodo di attesa relativo al latte, che è pari a zero giorni in tutte le normative degli Stati membri interessati e in Norvegia, non ha subito modifiche.