

PIELIKUMS I

**ZĀĻU NOSAUKUMU, FARMACEITISKO FORMU, STIPRUMA, LIETOŠANAS VEIDU,
DZĪVNIEKU SUGU UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKU SARAKSTS
DALĪBVALSTĪS
UN NORVĒĢIJĀ**

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Produkta nosaukums	Stiprums	Farmaceitiskā forma	Lietošanas veids	Dzīvnieku suga
Austrija	Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francija	Eprinex – šķīdums lietošanai uz ādas liellopiem	5 mg/ml	Šķīdums	Ārīgi	Liellopi
Beļģija	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Beļģija	EPRINEX uzlejamais šķīdums	5 mg/ml	Šķīdums ārīgai lietošanai	Ārīgi	Liellopi, ieskaitot slaucamas govīs
Dānija	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Anglija	Eprinex veterinārijai	5 mg/ml	Uzlejams šķīdums	Ārīgi	Liellopi
Somija	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francija	Eprinex uzlejamais šķīdums veterinārijai	5 mg/ml	Uzlejams šķīdums	Ārīgi	Liellopi
Francija	Mérial 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francija	EPRINEX uzlejamais šķīdums govslapiem	5 mg/ml	Šķīdums lietošanai uz ādas	Ārīgi	Liellopi
Vācija	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Vācija	EPRINEX uzlejamais šķīdums	0,5 g/100 ml	Šķīdums	Ārīgi	Liellopi
Īrija	Merial Ltd Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Anglija	Eprinex uzlejamais šķīdums gaļas un piena govslapiem	0,5 % sv/tilp	Uzlejams šķīdums	Ārīgi	Gaļas un piena liellopiem, ieskaitot slaucamus piena govīs
Itālija	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Itālija	EPRINEX uzlejamais šķīdums	5 mg/ml	Šķīdums ārīgai lietošanai	Ārīgi	Gaļas un piena liellopiem (ieskaitot slaucamas govīs)

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Produkta nosaukums	Stiprums	Farmaceitiskā forma	Lietošanas veids	Dzīvnieku suga
Luksemburga	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Beļģija	EPRINEX uzlejamais šķīdums	5 mg/ml	Šķīdums ārīgai lietošanai	Ārīgi	Liellopi, ieskaitot slaucamas govīs
Nīderlande	Merial SAS Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Nīderlande	Ivomec-Eprinex uzlejamais šķīdums gaļas un piena liellopiem REGNL 9033	5 mg/ml	Šķīdums	Ārīgi	Liellopi
Portugāle	Merial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Portugāle	Eprinex uzlejamais šķīdums	5 mg/ml	Uzlejams šķīdums	Ārīgi	Gaļas un piena liellopi
Spānija	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Spānija	EPRINEX UZLEJAMĀIS ŠĶĪDUMS	5 mg/ml	Šķīdums	Ārīgi	Liellopi un piena govīs
Zviedrija	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francija	Eprinex uzlejamais šķīdums	5 mg/ml	Uzlejams šķīdums	Ārīgi	Laktējošas un nelaktējošas govīs
Anglija	Merial Ltd. Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Anglija	Eprinex uzlejamais šķīdums gaļas un piena liellopiem	0,5% sv/tilp	Uzlejams šķīdums	Ārīgi	Gaļas un piena liellopi, ieskaitot slaucamus piena govīs
Norvēģija	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francija	Eprinex uzlejamais šķīdums veterinārijai	5 mg/ml	Šķīdums lietošanai uz ādas	Ārīgi	Liellopi (ieskaitot slaucamas piena govīs)

PIELIKUMS II
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

1. Ievads un pamats

Eprinex uzlejамie produkti satur eprinomektīnu, kas ir pussintētisks produkts no avermektīnu grupas. Tas ir paredzēts iekšējo un ārējo parazītu apkarošanai govīm, ieskaitot slaucamas govis. Produkts ir atļauts lietošanai Eiropas Savienībā (visās dalībvalstīs, izņemot Grieķiju) un Norvēģijā kā uzlejамs šķīdums vietējai lietošanai. Ierobežojumu periodi no produkta lietošanas līdz ēdamu audu izmantošanai pārtikā dalībvalstīs ir ievērojami atšķirīgi - no 0 līdz 21 dienai. Ierobežojumu periods pienam viscaur ir noteikts 0 dienas.

2003. g. 18. jūnijā Vācija, saskaņā ar Padomes Direktīvas 2001/82/EC 34. pantu, pieprasīja Veterinārās medicīnas produktu komitejas viedokli par atšķirīgajiem lēmumiem, ko pieņēmušas kompetentās nacionālās institūcijas attiecībā par ierobežojumiem gaļas un subproduktu izmantošanā, izsniedzot reģistrācijas atļaujas Eprinex uzlejамajiem produktiem.

Veterinārās medicīnas produktu komiteja tās sanāksmē 2003. g. 23. jūlijā nolēma sākt izskatīšanas procedūru pēc Padomes Direktīvas 2001/82/EC 34. panta par Eprinex uzlejамajiem produktiem, kas satur eprinomektīnu. Uzstādītie jautājumi attiecās uz ierobežojumu periodiem un tika iesniegti reģistrācijas apliecības īpašniekiem 2003. g. 28. jūlijā. Atbildes tika iesniegtas 2003. g. 25. novembrī.

Veterinārās medicīnas produktu komiteja jau agrāk bija novērtējusi eprinomektīnu attiecībā uz maksimālo atlieku robežlielumiem saskaņā ar Padomes regulu 2377/90. Veterinārās medicīnas produktu komiteja noteica eprinomektīnam toksikoloģisko pieļaujamo dienas devu 5 µg/kg ķermeņa svara (300 µg/indivīdam), kas pamatojās uz līmeni, kurā nenovēro nekādus efektus, proti, 1,0 mg/kg ķermeņa svara/dienā, vērtējot pēc midriāzes un fokālās neironu deģenerācijas nervu sistēmā, kas tika novērota 53 nedēļu toksicitātes pētījumā ar dzinējsuņiem, pielietojot drošības koeficientu 200.

Eprinomektīns tika iekļauts Padomes Regulas 2377/90 I pielikumā, un govīm tika noteiktas šādas maksimālās atliekvielu robežas:

Muskuļi: 50 µg/kg
Tauki: 250 µg/kg
Aknas: 1500 µg/kg
Nieres: 300 µg/kg
Piens: 20 µg/kg

2. Apspriešana

2.1 Atliekvielu izvadīšanas pētījumi

Izskatīšanas procedūrai tika iesniegts viens atliekvielu izvadīšanas pētījums, kas bija veikts ar radioaktīvo iezīmi, un trīs pētījumi ar neiezīmētām atliekvielām. Visi pētījumi tika veikti atbilstoši labas laboratorijas prakses (GLP) vadlīnijām, izmantojot attiecīgajās dalībvalstīs un Norvēģijā tirdzniecībai paredzēto zāļu formu pareizās devās. Visos pētījumos tika ņemti tikai nieru tauku paraugi, saglabājusies koncentrācija devas aplikācijas vietas taukos netika pētīta. Šis apstāklis nav uzskatāms par traucēkli, lai noskaidrotu piemērotu ierobežojuma termiņu dzīvnieku produkcijas izmantošanā.

Pētījumos ar radioaktīvo iezīmi 14 vērsēniem un telēm, vecumā no 8 līdz 10 mēnešiem, tika arīgi aplicēta vienreizēja 0,5 mg/kg deva eprinomektīna ar [5-3]H radioaktīvo iezīmi. Dzīvnieki tika nokauti 7., 14., 21. un 28. dienā pēc aplikācijas, katrā dienā 3 dzīvnieki. Audu paraugi tika ņemti no muskuļiem, nieru taukiem, aknām, nierēm un devas aplikācijas vietas muskuļa. Atlieku koncentrācijas iezīmes tika noteiktas, izmantojot sertificētu augstspiediena šķidrums hromatogrāfijas-fluorescences paņēmieni ar detektēšanas robežu 1 µg/kg un kvantitatīvās noteikšanas robežu 2 µg/kg.

Visos mērījumu punktos atliekas bija zem maksimālā pieļaujamo atlieku daudzuma. Tomēr ir jāņem vērā, ka dzīvnieki tika nokauti tikai pēc 7 vai vairāk dienām, tāpēc nevar izslēgt iespēju, ka pēc īsāka laika atliekvielu daudzums varēja pārsniegt maksimālo pieļaujamo daudzumu. Atlieku koncentrācija devas aplikācijas vietas muskuļi svārstījās plašās robežās, visaugstākā koncentrācija tika konstatēta 28. dienas paraugā, pētījuma visilgākā posma beigās. Atlieku koncentrācija bija augstāka nekā citos muskuļos (apmēram 3 - 4 reizes).

Pētījumā bez radioaktīvās iezīmes 17 kastrētiem gaļas bulļiem un 17 gaļas govīm, vecumā no 17 līdz 20 mēnešiem, tika veikta vienas 0,5 mg/kg ķermeņa svara eprinomektīna devas arīga aplikācija.

Dzīvnieki tika nokauti 10., 17., 24., 34., 44. un 55. dienā pēc aplikācijas, katrā dienā 5 dzīvnieki. Divus neapstrādātus kontroles dzīvniekus nokāva vienu dienu pirms aplikācijas un 2 citus 23. dienā pēc aplikācijas dienas. Audu paraugi tika ņemti no muskuļiem, nieru taukiem, aknām, nierēm un devas aplikācijas vietas muskuļa. Iezīmes atlieku koncentrācijas tika noteiktas, izmantojot sertificētu augstspiediena šķidruma hromatogrāfijas-fluorescences paņēmieni ar detektēšanas robežu 1 µg/kg un kvantitatīvās noteikšanas robežu 2 µg/kg.

Visos mērījumu punktos atliekvielas bija zem maksimāli pieļaujamo atlieku daudzuma. Tomēr ir jāņem vērā, ka dzīvnieki tika nokauti tikai pēc 10 vai vairāk dienām, tāpēc nevar izslēgt iespēju, ka pēc īsāka laika atliekvielu daudzums varēja pārsniegt maksimālo pieļaujamo daudzumu.

Otrajā pētījumā bez radioaktīvās iezīmes 14 kastrētiem bulļiem un 13 govīm, vecumā no 12 līdz 19 mēnešiem, tika veikta vienas 0,5 mg/kg ķermeņa svara eprinomektīna devas ārīga aplikācija. Dzīvnieki tika nokauti 0,5., 1., 3., 5. un 7. dienā pēc aplikācijas, katrā dienā 5 dzīvnieki. Divi neapstrādāti kontrol dzīvnieki tika nokauti divas dienas pirms aplikācijas dienas. Audu paraugi tika ņemti no muskuļiem, nieru taukiem, aknām, nierēm un devas aplikācijas vietas muskuļa. Iezīmes atlieku koncentrācijas tika noteiktas, izmantojot sertificētu augstspiediena šķidruma hromatogrāfijas-fluorescences paņēmieni ar detektēšanas robežu 1 µg/kg un kvantitatīvās noteikšanas robežu 2 µg/kg.

Visaugstākās atlieku koncentrācijas audos bija 3. dienā, pēc tam samazinājās un nekad nepārsniedza maksimālo pieļaujamo atlieku daudzumu.

Trešajā pētījumā bez radioaktīvās iezīmes 12 neatgremojošiem teļiem, vecumā no 11 līdz 13 nedēļām, tika veikta vienas 0,5 mg/kg ķermeņa svara eprinomektīna devas ārīga aplikācija. Dzīvnieki tika nokauti 1., 3., 7. un 14. dienā pēc aplikācijas, katrā datumā 3 dzīvnieki. Viens neapstrādāts kontroles dzīvnieks tika nokauts īsi pirms aplikācijas un vēl viens pēc 14 dienām. Audu paraugi tika ņemti no muskuļiem, nieru taukiem, aknām, nierēm un devas aplikācijas vietas muskuļa. Iezīmes atlieku koncentrācijas tika noteiktas, izmantojot sertificētu augstspiediena šķidruma hromatogrāfijas-fluorescences paņēmieni ar detektēšanas robežu 1 µg/kg un kvantitatīvās noteikšanas robežu 2 µg/kg.

Atlieku līmenis un koncentrācija plazmā neatgremojošiem teļiem bija augstāki nekā pieaugušiem govīm un maksimālais līmenis tika sasniegts lēnāk; visaugstākā atlieku koncentrācija audos bija 7. dienā. Atlieku koncentrācija audos pārsniedza maksimālo pieļaujamo daudzumu pēc 1 dienas (taukos un muskulī) un 7 dienām (aknās, taukos un muskulī), bet bija zem maksimālā pieļaujamā daudzuma 14. dienā pēc aplikācijas. Šajā pētījumā tika novērota lielas atlieku koncentrāciju svārstības.

2.2 Dzīvnieku produkcijas izmantošanas ierobežojumu termiņu aprēķini

Visi četri pētījumi tika atzīti par derīgiem izmantošanai, lai noteiktu dzīvnieku produkcijas izmantošanas ierobežojumu termiņus. Ierobežojumu termiņi tika aprēķināti, izmantojot vai nu statistisko paņēmieni vai arī alternatīvu pieeju, kas ir piemērota atbilstoši Veterinārās medicīnas produktu komitejas 'Ieteikumus ierobežojumu termiņu harmonizācijai' (EMEA/CVMP/036/95). 3 pētījumu dati deva iespēju izmantot statistisko pieeju. Ierobežojumu termiņi divos pētījumos tika aprēķināti 15 dienas, trešajā - 3 dienas, pamatojoties uz izvadīšanu no aknām. Ceturtajā pētījumā, sakarā ar lielajām datu svārstībām, statistisko metodi nevarēja pielietot. Alternatīvā pieeja 4. pētījumā dod 14 dienu ilgu ierobežojumu periodu ar drošības rezervi, kas balstīts uz izvadīšanu no aknām, taukiem un muskuļa. Šī pieeja 1. pētījumam dod 7 dienu periodu ar drošības rezervi, 2. pētījumam - 10 dienas ar drošības rezervi, un 0,5 dienas ar drošības rezervi 3. pētījumam. Kopumā 15 dienu ierobežojumu termiņš ir uzskatāms par piemērotu, lai nodrošinātu atlieku izvadīšanu līdz līmenim, kas ir zemāks par maksimālo pieļaujamo.

3. Secinājumi un ieteikumi

Pamatojoties uz četrām dažādu atlieku izvadīšanas pētījumu rezultātiem, kas tika veikti ar pieaugušiem liellopiem, kā arī ar teļiem, ilgākais aprēķinātais ierobežojumu periods gaļas un subproduktu izmantošanai ir 15 dienas (ar statistisko pieeju) vai 14 dienas ar drošības rezervi (ar alternatīvo pieeju). Tāpēc Veterinārās medicīnas produktu komiteja ieteica noteikt visās reģistrācijas atļaujās uzlejamiem eprinomektīnu saturošiem šķidrumiem ārīgai lietošanai liellopiem, kas pazīstami kā Eprinex vai tā varianti, kā norādīts Pielikumā I, 15 dienas ilgu ierobežojumu gaļas un subproduktu izmantošanai. Bez izmaiņām ir palicis ierobežojums piena izmantošanai (0 dienas), kas ir noteikts visās attiecīgajās dalībvalstīs un Norvēģijā.