

BIJLAGE I

**LIJST MET DE HANDELSNAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE,
TOEDIENINGSWEG, DOELDIEREN EN REGISTRATIEHOUDERS IN DE EU
LIDSTATEN EN NOORWEGEN**

Lidstaat	Registratiehouder	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Doeldier
Oostenrijk	Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrijk	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Oplossing	Topicaal	Runderen
België	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles België	EPRINEX POUR- ON	5 mg/ml	Oplossing voor uitwendig gebruik	Topicaal	Runderen inclusief lacterende koeien
Denemarken	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Sandringham Avenue Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Engeland	Eprinex Vet	5 mg/ml	Pour-on oplossing	Topicaal	Runderen
Finland	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrijk	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Pour-on oplossing	Topicaal	Runderen
Frankrijk	Mérial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrijk	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Oplossing voor cutaan gebruik	Topicaal	Runderen
Duitsland	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Duitsland	Eprinex Pour-on	0.5 g / 100 ml	Oplossing	Topicaal	Runderen
Ierland	Merial Animal Health Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Engeland	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0.5 % w/v	Pour-on oplossing	Topicaal	Vlees producerende runderen en melkkoeien (inclusief lacterende koeien)

Lidstaat	Registratiehouder	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Doeldier
Italie	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Italie	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Oplossing voor uitwendig gebruik	Topicaal	Vlees producerende runderen en melkkoeien (inclusief lacterende koeien)
Luxemburg	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles België	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Oplossing voor uitwendig gebruik	Topicaal	Runderen inclusief lacterende koeien
Nederland	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Nederland	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033	5 mg/ml	Oplossing	Topicaal	Runderen
Portugal	Merial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Portugal	Eprinex Pour-On	5 mg/ml	Pour-on	Topicaal	Vlees producerende runderen en melkkoeien
Spanje	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Spanje	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Oplossing	Topicaal	Runderen en melkkoeien
Zweden	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrijk	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Pour-on oplossing	Topicaal	Lacterende en niet-lacterende runderen
Engeland	Merial Animal Health Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK - Essex CM19 5TG Engeland	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0.5% w/v	Pour-on oplossing	Topicaal	Vlees producerende runderen en melkkoeien inclusief lacterende koeien
Noorwegen	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrijk	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Oplossing voor cutaan gebruik	Topicaal	Runderen (inclusief lacterende melkkoeien)

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

1. Inleiding en achtergrond

Eprinex pour-on producten bevatten eprinomectine, een semi-synthetische verbinding van de avermectinefamilie, bestemd voor de behandeling van interne en externe parasieten bij runderen, waaronder lacterende koeien. Het product werd toegestaan in de Europese Unie (alle lidstaten behalve Griekenland) en in Noorwegen als pour-on oplossing voor topicaal gebruik. De wachttijden die de verschillende lidstaten hebben ingesteld voor de eetbare weefsels vertonen grote verschillen, van 0 tot 21 dagen. De wachttijd voor melk werd consistent vastgelegd op 0 dagen.

Op 18 juni 2003 heeft Duitsland het CVMP verzocht om een advies op grond van artikel 34 van Richtlijn (EG) nr. 2001/82 van de Raad inzake onderling afwijkende besluiten genomen door de nationale bevoegde instanties over de wachttijden voor vlees en slachtafval bij de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen voor Eprinex pour-on producten.

Het CVMP heeft tijdens zijn op 23 juli 2003 gehouden bijeenkomst besloten een verwijzingsprocedure volgens artikel 34 van Richtlijn (EG) nr. 2001/82 van de Raad te starten voor eprinomectine bevattende Eprinex pour-on producten. De vastgestelde vragen hadden betrekking op de wachttijden en werden op 28 juli 2003 voorgelegd aan de houders van de vergunning voor het in de handel brengen. De antwoorden werden op 25 november 2003 ingediend.

Het CVMP had in een eerder stadium eprinomectine geëvalueerd met het oog op vaststelling van maximumwaarden voor residuen (MRL's) overeenkomstig Verordening nr. 2377/90 van de Raad. Het CVMP legde een toxicologische ADI (Acceptable Daily Intake - dagelijks aanvaardbare dosis) vast van 5 µg/kg lichaamsgewicht (300 µg/persoon) voor eprinomectine, op basis van de NOEL (No Observable Effect Level - dosis zonder effect) van 1,0 mg/kg lichaamsgewicht /dag voor mydriasis en focale neuronale degeneratie van het zenuwstelsel waargenomen in de gedurende 53 weken uitgevoerde toxiciteitsstudie bij beagle-honden en met inachtneming van een veiligheidsfactor van 200.

Eprinomectine werd opgenomen in bijlage I van Verordening nr. 2377/90 van de Raad. De volgende maximumwaarden voor residuen werden vastgelegd voor runderen:

Spijeren: 50 µg/kg
Vet: 250 µg/kg
Lever: 1500 µg/kg
Nieren: 300 µg/kg
Melk: 20 µg/kg

2. Bespreking

2.1 Studies naar afbraak van residuen

Voor de verwijzingsprocedure werden er vier studies bij runderen over de afbraak van eprinomectine voorgelegd: één met radioactief gelabeld eprinomectine en drie met niet-radioactief gelabeld eprinomectine. Alle studies werden uitgevoerd volgens de GLP-richtlijnen (Good Laboratory Practice – goede laboratoriumpraktijken) en in de formulering die in de handel verkrijgbaar is in alle betreffende lidstaten en Noorwegen, in de juiste dosering. In alle studies werd er alleen perirenaal vet bemonsterd en de residuconcentratie werd niet onderzocht in het vet rond de plaats waar de dosis werd toegediend. Dit werd echter niet beschouwd als problematisch voor de bepaling van de geschikte wachttijd.

In de studie met radioactief gelabelde eprinomectine kregen 14 stieren en vaarzen van 8-10 maanden oud lokaal radioactief gelabeld [5-3]H-eprinomectine in een eenmalige dosis van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht. De dieren werden geslacht op 7, 14, 21 en 28 dagen na de behandeling, 3 dieren per bemonsteringsdag. Er werden weefselmonsters genomen van de spieren, perirenaal vet, lever, nieren en de spier op de plaats van toediening. De indicatorresiduconcentraties werden bepaald met een gevalideerde HPLC-fluorescentietechniek met een detectiegrens van 1 µg/kg en een kwantificatiegrens van 2 µg/kg.

De residuconcentraties bleven op alle meetpunten onder de MRL-waarden. De dieren werden echter pas geslacht na een wachttijd van 7 dagen of langer en daarom kan niet uitgesloten worden dat de MRL niet op eerdere tijdstippen werd overschreden. Residuconcentraties in de spier bij de toedieningsplaats vertoonden een grote variatie, de hoogste concentratie werd gevonden in een staal na 28 dagen, het laatste tijdstip in de studie en de residuconcentraties waren hoger dan in de spieren (met een factor van ongeveer 3-4).

In een studie zonder radioactief gelabelde stoffen bij 17 mannelijke gecastreerde en 17 vrouwelijke runderen van 17 tot 20 maanden oud, werd eprinomectine eenmalig topicaal toegediend bij 0,5 mg/kg lichaamsgewicht. De dieren werden geslacht op dagen 10, 17, 24, 34, 44 en 55 na de behandeling, 5 dieren per bemonsteringsdag. Twee onbehandelde controledieren werden geslacht op de dag vóór de behandeling en nog 2 op 23 dagen na de behandeling. Er werden weefselmonsters genomen van de spieren, perirenaal vet, lever, nieren en de spier op de plaats van toediening. De indicatorresiduconcentraties werden bepaald met een gevalideerde HPLC-fluorescentietechniek met een detectiegrens van 1 µg/kg en een kwantificatiegrens van 2 µg/kg.

De residuconcentraties bleven op alle meetpunten onder de MRL-waarden. De dieren werden echter pas geslacht na een wachttijd van 10 dagen of langer en daarom kan niet uitgesloten worden dat de MRL niet op eerdere tijdstippen werd overschreden.

In een tweede studie zonder radioactief gelabelde stoffen bij 14 mannelijke gecastreerde en 13 vrouwelijke runderen van 12 tot 19 maanden oud, werd eprinomectine eenmalig topicaal toegediend bij 0,5 mg/kg lichaamsgewicht. De dieren werden geslacht op 0,5, 1, 3, 5 en 7 dagen na de behandeling, 5 dieren per bemonsteringsdag. Twee onbehandelde controledieren werden twee dagen vóór de behandeling geslacht. Er werden weefselmonsters genomen van de spieren, perirenaal vet, lever, nieren en de spier op de plaats van toediening. De indicatorresiduconcentraties werden bepaald met een gevalideerde HPLC-fluorescentietechniek met een detectiegrens van 1 µg/kg en een kwantificatiegrens van 2 µg/kg.

De residuconcentraties in de weefsels waren het hoogst na 3 dagen, namen daarna af en overschreden de MRL op geen enkel tijdstip.

In de derde studie zonder radioactief gelabelde stoffen bij 12 mannelijke niet-herkauwende kalveren van 11 tot 13 weken oud werd eprinomectine eenmalig topicaal toegediend bij 0,5 mg/kg lichaamsgewicht. De dieren werden geslacht op dagen 1, 3, 7, 14 na de behandeling, 3 dieren per bemonsteringsdag. Eén onbehandeld controledier werd net vóór de behandeling geslacht en nog één na 14 dagen. Er werden weefselmonsters genomen van de spieren, perirenaal vet, lever, nieren en de spier op de plaats van toediening. Indicatorresiduconcentraties werden bepaald met een gevalideerde HPLC-fluorescentietechniek met een detectiegrens van 1 µg/kg en een kwantificatiegrens van 2 µg/kg.

Plasma- en residuconcentraties waren hoger bij niet-herkauwende kalveren dan bij volwassen runderen en het duurde langer tot de maximumconcentratie werd bereikt; de residuconcentraties in de weefsels waren het hoogst na 7 dagen. De residuconcentraties in de weefsels overschreden de MRL na 1 dag (in vet en spieren) en na 7 dagen (in lever, vet en spieren), maar lagen onder de MRL op 14 dagen na de behandeling. De residuconcentraties in deze studie vertoonden een grote variatie.

2.2. Berekening van de wachttijden

De vier studies werden beschouwd als relevant voor gebruik bij de bepaling van de wachttijden. De wachttijd werd berekend aan de hand van ofwel de statistische methode ofwel de geschikte alternatieve methode volgens het richtsnoer van het CVMP (Note for Guidance: Approach Towards Harmonisation of Withdrawal Periods (EMA/CVMP/036/95)). Voor 3 studies waren de gegevens geschikt om statistisch te verwerken. Zo werd er een wachttijd berekend van 15 dagen voor 2 van de studies en 3 dagen voor de derde, op basis van de afbraak uit de lever. Voor de vierde studie kon de statistische methode niet worden gebruikt vanwege de grote variatie in de gegevens. De alternatieve methode levert een wachttijd op van 14 dagen met een veiligheidsmarge, op basis van afbraak uit de lever, vet en spier voor de vierde studie. Deze aanpak levert een wachttijd op van 7 dagen plus een veiligheidsmarge voor de eerste studie, 10 dagen plus een veiligheidsmarge voor de tweede studie en 0,5 dagen en een veiligheidsmarge voor de derde. Over het geheel gezien wordt geacht dat een wachttijd van 15 dagen volstaat om zeker te stellen dat de residuconcentraties onder de MRL gedaald zijn.

3. Conclusies en aanbevelingen

Op basis van de resultaten van de vier verschillende studies over de afbraak van residuen bij volwassen runderen en bij kalveren, bedraagt de langst berekende wachttijd voor vlees en slachtafval 15 dagen (volgens de statistische methode) of 14 dagen met een veiligheidsmarge (volgens de alternatieve methode). Daarom heeft het CVMP geadviseerd dat in alle vergunningen voor het in de handel brengen voor pour-on producten die eprinomectine bevatten voor lokaal gebruik bij runderen, onder de naam Eprinex of varianten ervan zoals vermeld in bijlage I, de wachttijd wordt vastgesteld op 15 dagen voor vlees en slachtafval. De wachttijd voor melk van nul dagen zoals deze is vastgesteld in alle betrokken lidstaten en Noorwegen blijft ongewijzigd.