

Aneks I

**Lista nazw, postaci farmaceutycznych, mocy dawek
produktów leczniczych weterynaryjnych, docelowe gatunki
zwierząt, droga podania, wnioskodawca w Państwach
Członkowskich**

Państwo Członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca	Nazwa	INN	Moc	POSTAĆ FARMACEUTYCZNA	Docelowe gatunki zwierząt	Droga podania
Niemcy	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Irlandia Północna	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie miejscowe
Holandia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Irlandia Północna	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie miejscowe
Zjednoczone Królestwo	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Irlandia Północna	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Roztwór do polewania	Bydło	Podanie miejscowe

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu roztworu do polewania Norbonex 5 mg/ml do stosowania u bydła mięsnego i mlecznego

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej roztworu do polewania Norbonex 5 mg / ml do stosowania u bydła mięsnego i mlecznego

1. Wstęp

Roztwór do polewania Norbonex 5 mg/ml do stosowania u bydła mięsnego i mlecznego zawiera eprinomektynę, syntetyczną awermeektynę. Ta substancja czynna została dobrze poznana i wchodzi w skład produktów leczniczych weterynaryjnych obecnie zatwierdzonych do stosowania u bydła na terenie UE.

Rozpatrywany wniosek, złożony w ramach procedury zdecentralizowanej, jest wnioskiem „łączonym”, zgodnie z art. 13 ust. 3 dyrektywy 2001/82/WE ze zmianami, odnoszącym się do produktu referencyjnego — roztworu do polewania Eprinex przeznaczonego do stosowania u bydła mięsnego i mlecznego, dopuszczonego do obrotu w Wielkiej Brytanii. Referencyjnym państwem członkowskim jest Wielka Brytania. Zainteresowanymi państwami członkowskimi są Niemcy i Holandia.

Podczas procedury zdecentralizowanej prowadzonej przez Niemcy zidentyfikowano potencjalne poważne zagrożenia, uznając, że eprinomektyna może potencjalnie być substancją typu PBT (substancją trwałą, wykazującą zdolność do bioakumulacji i toksyczną). W oparciu o dostępne dane kryteria trwałości i toksyczności zostały spełnione, należy więc dokonać pełnej oceny pozostającego kryterium zdolności do bioakumulacji. Jednak Niemcy uznały, że ocena ryzyka dla środowiska nie zawierała dopuszczalnych danych z zakresu bioakumulacji, umożliwiających właściwą ocenę tego kryterium. W związku z tym na podstawie art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE skierowano sprawę do CVMP w ramach procedury arbitrażowej.

2. Ocena przedłożonych danych

W odpowiedzi na wątpliwości sformułowane w procedurze arbitrażowej wnioskodawca przedstawił ocenę ryzyka dla środowiska (ang. environmental risk assessment, ERA) zgodnie z wytycznymi VICH nr GL6¹ i GL38² oraz wytycznymi CVMP w celu uzasadnienia wytycznych VICH nr GL6 i GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005)³. Dodatkowo rozważono i zaproponowano działania służące zminimalizowaniu ryzyka (ang. risk mitigation measures, RMM) zidentyfikowanego w przypadku owadów stanowiących faunę odchodów. Na podstawie oceny ERA wnioskodawca nie zaproponował innych RMM. Po rozważeniu przedłożonych danych Komitet stwierdził, co następuje w sprawie kwestii poruszonych w powiadomieniu wystosowanym przez Niemcy.

Przeprowadzono zgodną z wytycznymi VICH i CVMP ocenę ERA dla roztworu do polewania Norbonex 5 mg/ml do stosowania u bydła mięsnego i mlecznego. Ocena ta dostarczyła wszystkich informacji

¹ VICH GL6: Guideline on Environmental Impact Assessment (EIAS) for Veterinary Medicinal Products – Phase I (CVMP/VICH/592/98) – http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf

² VICH GL38: Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products Phase II (CVMP/VICH/790/03) – http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004393.pdf

³ CVMP Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005) – http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004386.pdf

wymaganych do wyciągnięcia wniosku dotyczącego ryzyka dla środowiska związanego ze stosowaniem tego produktu. W zakresie wymagań względem danych ocena ERA była pełna i kompletna.

Pozostałości eprinomektyny zostaną wprowadzone do środowiska w następstwie bezpośredniego wydalania na pastwisku. Ponieważ eprinomektyna jest środkiem przeciwpasożytniczym, przedstawiono wyniki oceny fazy II zgodnej z wytyczną VICH GL38 w odniesieniu do składnika czynnego w celu dokonania oceny losu substancji w środowisku oraz jej wpływu na organizmy, mogącego wystąpić w środowisku na skutek stosowania tego produktu.

Eprinomektyna ma współczynnik podziału oktanol/woda (K_{ow} , wyrażony jako $\log K_{ow}$) na poziomie 6,5, co zostało sprawdzone w potwierdzonym badaniu K_{ow} zgodnie z wytyczną nr 117 Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD)⁴. Wynikający z tego potencjał bioakumulacyjny, możliwość uznania eprinomektyny za związek typu PBT oraz ryzyko wystąpienia zatrucia wtórnego zostały ocenione zgodnie z wytycznymi VICH i CVMP. Wyniki badania bioakumulacji na podstawie wytycznej OECD nr 305⁵ wykazują, że eprinomektyna nie powinna uzyskiwać stężeń, które stwarzałyby zagrożenie dla organizmów wodnych. Badanie przesiewowe pod kątem właściwości PBT przeprowadzone zgodnie z wytycznymi CVMP wykazało, że eprinomektyna spełnia kryteria trwałości i toksyczności, ale nie uznano jej za zdolną do bioakumulacji. W rezultacie uznano, że eprinomektyna nie jest związkiem typu PBT. Ocena ryzyka wystąpienia zatrucia wtórnego wykazała, że współczynniki ryzyka dla drapieżników lądowych i wodnych wynoszą <1 i dalsza ocena nie była konieczna.

Przedłożono potwierdzone dane dotyczące ostrej i rozwojowej toksyczności eprinomektyny względem larw żuka gnojowego, wskazujące na wartości współczynnika ryzyka dla owadów stanowiących faunę odchodów >1 . Nie przeprowadzono dodatkowych badań w celu dokładniejszego ustalenia poziomu ryzyka, ponieważ obecnie brak jest wytycznych w tym zakresie. W rezultacie w celu zminimalizowania ryzyka dla owadów stanowiących faunę odchodów do informacji o produkcie włączono RMM. W oparciu o dane dotyczące losu eprinomektyny w środowisku oraz wyniki oceny PBT dodatkowo uznano za właściwą ocenę trwałości substancji w glebie.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wstęp

Roztwór do polewania Norbonex 5 mg/ml do stosowania u bydła mięsnego i mlecznego zawiera eprinomektynę, syntetyczną awermektynę. Ta substancja czynna została dobrze poznana i wchodzi w skład produktów leczniczych weterynaryjnych obecnie zatwierdzonych do stosowania u bydła na terenie UE.

Bezpośrednia korzyść lecznicza

Korzyścią ze stosowania produktów jest leczenie i kontrola infestacji nicieniami żołądkowo-jelitowymi (postacie dorosłe i larwy w IV stadium), nicieniami płucnymi (postacie dorosłe i larwy w IV stadium), gzami (stadia pasożytnicze), świerzbowcami, wszami i muchami dwuskrzydłymi.

⁴ OECD guidelines for the testing of chemicals, Test No. 117: Partition Coefficient (n-octanol/water), HPLC Method: http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-117-partition-coefficient-n-octanol-water-hplc-method_9789264069824-en

⁵ OECD guidelines for the testing of chemicals, Test No.305: Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure: <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264185296-en>

Ocena ryzyka

W niniejszej procedurze nie oceniano jakości produktu, bezpieczeństwa zwierzęcia docelowego i użytkownika, pozostałości produktu ani oporności na niego, ale wszystkie czynniki ryzyka zostały ocenione podczas procedury zdecentralizowanej.

Przedłożono ocenę ERA zgodną z wytycznymi VICH i CVMP, zawierającą zestaw opublikowanych i specjalnie opracowanych badań przeprowadzonych przez wnioskodawcę, poruszającą wszystkie aspekty ryzyka dla środowiska. Stosowanie tego produktu stanowi ryzyko dla organizmów wodnych w wodach gruntowych i powierzchniowych, a także owadów stanowiących faunę odchodów. W oparciu o czynniki ryzyka zidentyfikowane w ocenie ERA zaproponowano odpowiednie RMM.

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

RMM oraz ostrzeżenia w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce informacyjnej minimalizują ryzyko dla owadów stanowiących faunę odchodów oraz organizmów wodnych poprzez zalecenia dotyczące częstości ponawiania leczenia, czasu wydalania eprinomektyny oraz konieczności trzymania bydła z dala od zbiorników wodnych przez okres od dwóch do pięciu tygodni po leczeniu. We wniosku z oceny PBT stwierdzono, że eprinomektyna spełnia kryterium trwałości i ma wysoki współczynnik adsorpcji (K_{oc}). Właściwości te są również opisane w ChPL oraz ulotce informacyjnej w fragmencie „... wykazuje wysoką trwałość w glebie i może kumulować się w osadach”. Ostrzeżenia te uznano za właściwe.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania roztworu do polewania Norbonex 5 mg/ml u bydła mięsnego i mlecznego uznano za korzystny.

Podstawy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu roztworu do polewania Norbonex 5 mg / ml do stosowania u bydła mięsnego i mlecznego

Po rozważeniu całości przedstawionych na piśmie danych CVMP stwierdził, że ocena ERA dla roztworu do polewania Norbonex 5 mg/ml do stosowania u bydła mięsnego i mlecznego wykazuje, iż produkt nie powinien stanowić ryzyka dla środowiska w przypadku stosowania zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w ChPL, obejmującymi zalecane RMM. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu uznano za korzystny.

W związku z tym CVMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla roztworu do polewania Norbonex 5 mg/ml do stosowania u bydła mięsnego i mlecznego z uwzględnieniem zmian w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce informacyjnej w referencyjnym państwie członkowskim. Zmienioną charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę informacyjną dla referencyjnego państwa członkowskiego przedstawiono w aneksie III.

Aneks III

Poprawki w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego weterynaryjnego i ulotki informacyjnej.

Aktualna charakterystyka produktu leczniczego weterynaryjnego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna stanowią ostateczne wersje osiągnięte w ramach procedury Grupy Koordynacyjnej z następującymi poprawkami:

Dodać następujący tekst w odpowiednich punktach informacji na temat produktu:

Charakterystyka produktu leczniczego weterynaryjnego:

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

.....

iii. Inne środki ostrożności

Eprynomektyna jest bardzo toksyczna dla organizmów wodnych, utrzymuje się w glebie i może ulegać akumulacji w osadach.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych i żuków gnojowych można zmniejszyć, unikając zbyt częstego i wielokrotnego stosowania eprynomektyny (i produktów należących do tej samej grupy leków przeciwwrobaczych) u bydła.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych można dodatkowo zmniejszyć poprzez trzymanie bydła z dala od zbiorników wodnych przez dwa do pięć tygodni od zakończenia leczenia.

5.3 Wpływ na środowisko

Jak inne laktony makrocycliczne, eprynomektyna może niekorzystnie wpływać na organizmy inne niż docelowe. Po leczeniu, zwierzę może przez kilka tygodni wydalać potencjalnie toksyczne ilości eprynomektyny. Zawierający eprynomektynę kał wydalany na pastwisku przez leczone zwierzęta może zmniejszać liczebność populacji żuków gnojowych, co z kolei może wpływać na procesy rozkładu gnoju.

Eprynomektyna jest bardzo toksyczna dla organizmów wodnych, utrzymuje się w glebie i może kumulować się w osadach.

Ulotka informacyjna:

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

.....

Eprynomektyna jest bardzo toksyczna dla organizmów wodnych, utrzymuje się w glebie i może ulegać akumulacji w osadach.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych i żuków gnojowych można zmniejszyć, unikając zbyt częstego i wielokrotnego stosowania eprynomektyny (i produktów należących do tej samej grupy leków przeciwwrobaczych) u bydła.

Ryzyko dla ekosystemów wodnych można dodatkowo zmniejszyć poprzez trzymanie bydła z dala od zbiorników wodnych przez dwa do pięć tygodni od zakończenia leczenia.