

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORM, SÍL, SPÔSOBOV PODÁVANIA, DRUHOV
ZVIERAT A DRŽITEĽOV ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH
A V NÓRSKU**

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov lieku	Sila	Lieková forma	Spôsob podávania	Druh zvierat
Rakúsko	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francúzsko	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Roztok	Lokálne	Hovädzí dobytok
Belgicko	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgicko	EPRINEX POUR- ON	5 mg/ml	Roztok na vonkajšie použitie	Lokálne	Hovädzí dobytok vrátane laktujúcich kráv
Dánsko	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Veľká Británia	Eprinex Vet	5 mg/ml	Roztok na polievanie	Lokálne	Hovädzí dobytok
Fínsko	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francúzsko	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Roztok na polievanie	Lokálne	Hovädzí dobytok
Francúzsko	Merial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Francúzsko	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Kožný roztok	Lokálne	Hovädzí dobytok
Nemecko	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Nemecko	Eprinex Pour-on	0.5 g/100 ml	Roztok	Lokálne	Hovädzí dobytok
Írsko	Merial Ltd Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Veľká Británia	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0.5 % w/v	Roztok na polievanie	Lokálne	Mäsový hovädzí dobytok a mliekový dobytok vrátane laktujúceho mliekového dobytka
Taliansko	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Taliansko	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Roztok na vonkajšie použitie	Lokálne	Mäsový hovädzí dobytok a mliekový dobytok (vrátane laktujúcich kráv)

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov lieku	Sila	Lieková forma	Spôsob podávania	Druh zvierat
Luxembursko	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgicko	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Roztok na vonkajšie použitie	Lokálne	Hovädzí dobytok vrátane laktujúcich kráv
Holandsko	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Holandsko	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033	5 mg/ml	Roztok	Lokálne	Hovädzí dobytok
Portugalsko	Merial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Portugalsko	Eprinex Pour-On	5 mg/ml	Kvapalina na polievanie	Lokálne	Mäsový hovädzí dobytok a mliekový dobytok
Španielsko	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Španielsko	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Roztok	Lokálne	Hovädzí dobytok a dojnice
Švédsko	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francúzsko	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Roztok na polievanie	Lokálne	Laktujúci a nelaktujúci hovädzí dobytok
Veľká Británia	Merial Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Veľká Británia	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0.5% w/v	Roztok na polievanie	Lokálne	Mäsový hovädzí dobytok a mliekový dobytok vrátane laktujúceho mliekového dobytka
Nórsko	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francúzsko	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Kožný roztok	Lokálne	Hovädzí dobytok (vrátane laktujúcich dojníc)

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY

VEDECKÉ ZÁVERY

1. Úvod a podklady

Eprinex pour-on lieky obsahujú eprinomektín, ktorý je polosyntetická zlúčenina avermektínovej skupiny, určený na liečbu vnútorných a vonkajších parazitov u hovädzieho dobytku vrátane laktujúcich kráv. Liek bol schválený v Európskej únii (vo všetkých členských štátoch okrem Grécka) a v Nórsku ako roztok na polievanie na lokálne použitie. Ochranné lehoty stanovené pre jedlé tkanivá sa v rôznych členských štátoch veľmi odlišujú, od 0 do 21 dní. Ochranná lehota pre mlieko bola súhlasne stanovená na 0 dní.

18. júna 2003 Nemecko požiadalo Výbor pre veterinárne lieky (CVMP), aby sa vyslovil podľa Smernice Rady 2001/82/ES, článok 34, k protichodným rozhodnutiam kompetentných národných autorít ohľadne ochranných lehôt pre mäso a vnútornosti pri udelení rozhodnutia o registrácii pre Eprinex pour-on lieky.

CVMP sa na stretnutí 23. júla 2003 rozhodol, že podľa smernice Rady 2001/82/ES, článok 34, začne konať vo veci žiadosti o schválenie Eprinex pour-on liekov obsahujúcich eprinomektín. Položené otázky sa týkali ochranných lehôt a boli predložené držiteľom rozhodnutia o registrácii 28. júla 2003. Odpovede boli predložené 25. novembra 2003.

CVMP vtedy stanovil maximálne reziduálne limity (MRL) eprimektínu v súlade so Smernicou Rady 2377/90. CVMP stanovil pre eprinomektín toxikologickú hladinu ADI 5 µg/kg telesnej hmotnosti (300 µg/osobu), na základe NOEL 1,0 mg/kg telesnej hmotnosti/deň pre mydriázu a fokálnu degeneráciu neurónov nervového systému, ktorá sa pozorovala v 53-týždňovej štúdii o toxicite u psov bíglov, a použil sa faktor bezpečnosti 200.

Eprinomektín bol zahrnutý do Prílohy I Smernice Rady 2377/90 a pre druhy hovädzieho dobytku boli stanovené nasledujúce maximálne reziduálne limity:

Sval: 50 µg/kg
Tuk: 250 µg/kg
Pečeň: 1500 µg/kg
Oblička: 300 µg/kg
Mlieko: 20 µg/kg

2. Diskusia

2.1 Štúdie o reziduálnej deplécii

Na prejednanie predloženej žiadosti boli predložené štúdie na depléciu vykonané u hovädzieho dobytku, jedna s rádiologickým označením rezíduí a tri bez rádiologického označenia. Všetky štúdie sa vykonali podľa usmernení SLP, s použitím liekovej formy predávanej vo všetkých príslušných členských štátoch a v Nórsku, v správnom dávkovaní. Vo všetkých štúdiách sa testoval len perirenálny tuk, ale koncentrácia rezíduí v tuku v mieste podania nebola skúmaná. To sa však nepovažuje za faktor spôsobujúci problémy pri stanovení vhodnej ochrannej lehoty.

V štúdii s rádiologickým označením bol 14 býkom a jaloviciam vo veku 8-10 mesiacov lokálne podávaný [5-3]H-rádiologicky označený eprinomektín v jednorazovej dávke 0,5 mg/kg živej hmotnosti. Zvieratá boli zabitú na 7., 14., 21. a 28. deň po liečbe, 3 zvieratá v jednom časovom bode. Vzorky tkanív boli odobraté zo svalu, perirenálneho tuku, pečene, obličiek a svalu v mieste podania. Markerové koncentrácie rezíduí boli zistené použitím validovanej HPLC-fluorescenčnej metódy s limitom detekcie 1 µg/kg a limitom kvantifikácie 2 µg/kg.

Reziduá boli pod hodnotami MRL vo všetkých meraných bodoch. Avšak zvieratá boli zabitú len 7 alebo viac dní po ukončení liečby, a preto sa nedá vylúčiť, že hodnota MRL nebola prekročená v skorších časových bodoch. Koncentrácie rezíduí v svalu v mieste podania prejavili veľkú variabilitu. Najvyššia koncentrácia bola zistená v 28-dňovej vzorke, v najneskoršom časovom bode v štúdii, a koncentrácie rezíduí boli vyššie ako vo svaloch (na základe faktora približne 3-4).

V štúdii bez rádiologického označenia bol 17 vykastrovaným samcom a 17 samiciam mäsového hovädzieho dobytku vo veku 17 až 20 mesiacov lokálne podávaný eprinomektín v jednorazovej dávke

0,5 mg/kg živej hmotnosti. Zvieratá boli zabitú na 10., 17., 24., 34., 44. a 55. deň po liečbe, 5 zvierat v jednom časovom bode. Dve neliečené kontrolné zvieratá boli zabitú deň pred liečbou a dve ďalšie 23 dní po liečbe. Vzorky tkanív boli odoberaté zo svalu, perirenálneho tuku, pečene, obličiek a svalu v mieste podania. Markerové koncentrácie rezíduí boli zistené použitím validovanej HPLC-fluorescenčnej metódy s limitom detekcie 1 µg/kg a limitom kvantifikácie 2 µg/kg.

Koncentrácie rezíduí boli pod hodnotami MRL vo všetkých meraných bodoch. Avšak zvieratá boli zabitú len 10 alebo viac dní po ukončení liečby, a preto sa nedá vylúčiť, že hodnota MRL nebola prekročená v skorších časových bodoch.

V druhej štúdiu bez rádiologického označenia bol 14 vykastrovaným samcom a 13 samiciam hovädzieho dobytku vo veku 12-19 mesiacov lokálne podávaný eprinomektín v jednorazovej dávke 0,5 mg/kg živej hmotnosti. Zvieratá boli zabitú na 0,5., 1., 3., 5. a 7. deň po liečbe, 5 zvierat v jednom časovom bode. Dve neliečené kontrolné zvieratá boli zabitú dva dni pred liečbou. Vzorky tkanív boli odoberaté zo svalov, perirenálneho tuku, pečene, obličiek a svalu v mieste podania. Markerové koncentrácie rezíduí boli zistené použitím validovanej HPLC-fluorescenčnej metódy s limitom detekcie 1 µg/kg a limitom kvantifikácie 2 µg/kg.

Koncentrácie rezíduí v tkanivách boli najvyššie po 3 dňoch, potom klesali a neprekročili hodnotu MRL v žiadnom časovom bode.

V tretej štúdiu bez rádiologického označenia bol dvanástim neruminujúcim teľatám-samcom vo veku 11 až 13 týždňov lokálne podávaný eprinomektín v jednorazovej dávke 0,5 mg/kg živej hmotnosti. Zvieratá boli zabitú na 1., 3., 7. a 14. deň po liečbe, 3 zvieratá v jednom časovom bode. Jedno neliečené kontrolné zviera bolo zabitú tesne pred liečbou a ďalšie po 14 dňoch. Vzorky tkanív boli odoberaté zo svalu, perirenálneho tuku, pečene, obličiek a svalu v mieste podania. Markerové koncentrácie rezíduí boli zistené použitím validovanej HPLC-fluorescenčnej metódy s limitom detekcie 1 µg/kg a limitom kvantifikácie 2 µg/kg.

Hladiny v plazme a hladiny rezíduí boli vyššie u neruminujúcich teľiat než u dospelého hovädzieho dobytku a trvalo dlhšie, kým sa dosiahla maximálna hladina; koncentrácie rezíduí v tkanivách boli najvyššie po 7 dňoch. Koncentrácie rezíduí v tkanivách prekročili hodnotu MRL po 1. dni (v tuku a vo svale) a po 7 dňoch (v pečeni, tuku a svale), ale boli pod hodnotou MRL na 14. deň po liečbe. Koncentrácie rezíduí v tejto štúdiu prejavili veľkú variabilitu.

2.2 Výpočet ochranných lehôt

Všetky štyri štúdie boli považované za relevantné na použitie pri stanovení ochrannej lehoty. Ochranná lehota bola vypočítaná použitím buď štatistického postupu alebo alternatívneho postupu, primerane podľa CVMP správy pre nariadenie k prístupu na harmonizáciu ochranných lehôt (EMA/CVMP/036/95). Pre 3 štúdie uvedené údaje umožnili použitie štatistického spôsobu. Vypočítaná ochranná lehota bola 15 dní pre 2 štúdie a 3 dni pre tretiu štúdiu na základe deplécie z pečene. Pre štvrtú štúdiu štatistická metóda nemohla byť použitá vzhľadom na veľkú variabilitu v súbore údajov. Pre štvrtú štúdiu na základe alternatívneho spôsobu bola ochranná lehota 14 dní plus bezpečnostné rozpätie vzhľadom na depléciu z pečene, tuku a svalov. Tento spôsob pripúšťa pre prvú štúdiu 7 dní plus bezpečnostné rozpätie, pre druhú štúdiu 10 dní plus bezpečnostné rozpätie a pre tretiu štúdiu 0,5 dní plus bezpečnostné rozpätie. Celkovo sa ochranná lehota 15 dní považuje za vhodnú na zaistenie deplécie rezíduí pod MRL.

3. Závery a odporúčania

Na základe výsledkov štyroch rôznych štúdií na depléciu rezíduí, ktoré sa vykonali u dospelého hovädzieho dobytku ako aj u teľiat, najdlhšie vypočítaná ochranná lehota pre mäso a vnútornosti je 15 dní (na základe štatistického postupu) alebo 14 dní plus bezpečnostné rozpätie (na základe alternatívneho postupu). Preto CVMP odporučil, aby bola ochranná lehota pre mäso a vnútornosti stanovená na 15 dní pre každé rozhodnutie o registrácii pour-on roztokov obsahujúcich eprinomektín na lokálne použitie u druhov hovädzieho dobytku známych ako Eprinex alebo obmeny tohto názvu, ako sa uvádza v Prílohe I. Ochranná lehota pre mlieko nula dní, ako je stanovená vo všetkých príslušných členských štátoch a v Nórsku, ostala nezmenená.