

DODATEK I

SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI, NAČINOV DAJANJA, ŽIVALSKIH VRST IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH IN NORVEŠKI

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Lastniško ime izdelka	Jakost	Farmacevtska oblika	Način dajanja zdravila	Vrsta živali
Avstrija	Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francija	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Raztopina	Topikalno	Govedo
Belgija	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgija	EPRINEX POUR-ON	5 mg/ml	Raztopina za zunanjo uporabo	Topikalno	Govedo vključujoč krave v času laktacije
Danska	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Velika Britanija	Eprinex Vet	5 mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Topikalno	Govedo
Finska	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francija	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Topikalno	Govedo
Francija	Mérial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Francija	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Dermalna raztopina	Topikalno	Govedo
Nemčija	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Nemčija	Eprinex Pour-on	0.5 g/100 ml	Raztopina	Topikalno	Govedo
Irska	Merial Ltd Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Velika Britanija	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0.5 % w/v	Kožni poliv, raztopina	Topikalno	Pitano in molzno govedo vključujoč molzno govedo v času laktacije
Italija	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Italija	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Raztopina za zunanjo uporabo	Topikalno	Pitano in molzno govedo vključujoč krave v času laktacije

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Lastniško ime izdelka	Jakost	Farmacevtska oblika	Način dajanja zdravila	Vrsta živali
Luksemburg	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgija	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Raztopina za zunanjo uporabo	Topikalno	Govedo in krave v laktaciji
Nizozemska	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Nizozemska	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033	5 mg/ml	Raztopina	Topikalno	Govedo
Portugalska	Merial Portuguesa Saúde Animal Lda Avenida Maria Lamas Lote 19 B1 A, piso 2 Serra das Minas P-2635-432 Rio de Mouro Portugalska	Eprinex Pour-On	5 mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Topikalno	Pitanogovedo in molzne krave
Španija	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Španija	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Raztopina	Topikalno	Govedo in molzne krave
Švedska	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francija	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Kožni poliv, raztopina	Topikalno	Govedo v laktaciji in govedo izven laktacije
Velika Britanija	Merial Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Velika Britanija	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0.5% w/v	Kožni poliv, raztopina	Topikalno	Pitano govedo, molzne krave vključno s kravami v laktaciji
Norveška	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Francija	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Dermalna raztopina	Topikalno	Govedo in molzne krave v laktaciji

DODATEK II
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

1. Uvod in ozadje

Eprinex kožni polivi (pour on) vsebujejo eprinomektin, ki je polsintetična spojina iz skupine avermektinov in so namenjeni zdravljenju notranjih in zunanjih parazitov pri govedu in kravah v obdobju laktacije. Izdelek je bil v Evropski uniji (v vseh državah članicah, razen v Grčiji) in na Norveškem odobren kot kožni poliv (pour on) za topikalno uporabo. Karenca za užitna tkiva se med državami članicami znatno razlikuje, in sicer od 0 do 21 dni. Karenca za mleko je povsod 0 dni.

Nemčija je 18. junija 2003 po členu 13 Direktive Sveta 2001/82/ES zaprosila CVMP (Committee for Veterinary Medicinal Products – Odbor) za mnenje glede različnih odločitev pristojnih nacionalnih organov o obdobju karence za meso in drobovino v postopkih podeljevanja dovoljenj za promet za kožne polive Eprinex.

CVMP se je na sestanku 23. julija 2003 odločila, da začne posvetovalni postopek po 34. členu Direktive Sveta 2001/28/ES za kožne polive Eprinex, ki vsebujejo eprinomektin. Vprašanja, ki so se nanašala na obdobja karence, so bila predložena imetnikom dovoljenj za promet 28. julija 2003. Odgovori so bili predloženi 25. novembra 2003.

CVMP je predhodno, skladno z Uredbo Sveta 2377/90, že ovrednotila eprinomektin glede določitve najvišjih mejnih vrednosti zaostankov zdravil (maximum residue limits, MRL). CVMP je za eprinomektin določil toksikološko ADI 5 µg/kg telesne mase (300 µg/osebo) na podlagi vrednosti NOEL 1,0 mg/kg telesne mase za midriazo in degeneracijo nevronskih žarišč v živčevju (določene v 53-tedenski raziskavi strupenosti za pse beagle) in prilagoditvijo z varnostnim faktorjem 200.

Eprinomektin je bil vključen v Dodatek I Uredbe Sveta 2377/90, kjer so bile določene naslednje najvišje mejne vrednosti zaostankov v govedu:

Mišica: 50 µg/kg
Maščoba: 250 µg/kg
Jetra: 1500 µg/kg
Ledvice: 300 µg/kg
Mleko: 20 µg/kg

2. Razprava

2.1 Raziskave izginjevanja ostankov

V posvetovalnem postopku so bile predložene raziskave izločanja zaostankov pri govedu, in sicer ena z radioaktivnimi označevalci in tri z neradioaktivnimi označevalci. Vse raziskave so bile izvedene skladno s smernicami GLP in so vključevale farmacevtske oblike, ki se tržijo v vseh zadevnih državah članicah in na Norveškem v ustreznih odmerkih. V vseh raziskavah so bili odvzeti vzorci maščobe le perirenalno, maščoba na mestu nanosa odmerka pa ni bila preiskana za ostanke. Vendar to ne ovira določanja ustreznih obdobj karence.

V raziskavi z radioaktivnimi označevalci je bil [5-3]H-radioaktivno označen eprinomektin topikalno nanešen pri 14 kastratih in telicah, starih 8-10 mesecev, v enkratnem odmerku 0,5 mg/kg telesne mase. Zakol je bil opravljen 7., 14., 21. in 28. dan po zdravljenju, vsakič po tri živali. Vzorci tkiv so bili odvzeti iz mišice, perirenalne maščobe, jeter, ledvic in mišice na mestu nanosa. Koncentracije ostankov označevalca so bile določene z validirano HPLC-fluorescenčno metodo, ki je imela mejo zaznavnosti 1 µg/kg in mejo določljivosti 2 µg/kg.

Zaostanki so bili pod vrednostmi MRL na vseh merjenih točkah. Ker so bile živali zaklane 7 ali več dni po preteku karenčnega obdobja, ni možno izključiti, da vrednosti MRL niso bile presežene v neki časovni točki pred zakolom. Koncentracije zaostankov v mišici na mestu odmerka so pokazale veliko nihanje. Najvišja koncentracija je bila ugotovljena v vzorcu 28. dne (zadnji časovni točki v raziskavi) in je bila višja od koncentracij zaostankov v mišici (približno za faktor 3-4).

V raziskavi z neradioaktivnimi označevalci je bil eprinomektin topikalno nanešen pri 17 kastratih in 17 pitankah, starih od 17 do 20 mesecev, v enkratnem odmerku 0,5 mg/kg telesne mase. Zakol je bil opravljen 10., 17., 24., 34., 44. in 55. dan po zdravljenju, vsakič po pet živali. Dve nezdravljeni kontrolni živali sta bili zaklani en dan pred zdravljenjem, dve drugi kontrolni živali pa 23 dni po

zdravljenju. Vzorci tkiv so bili odvzeti iz mišice, perirenalne maščobe, jeter, ledvic in mišice na mestu nanosa. Koncentracije zaostankov označevalca so bile določene z validirano HPLC-fluorescenčno metodo, ki je imela mejo zaznavnosti 1 µg/kg in mejo določljivosti 2 µg/kg.

Koncentracije zaostankov so bile pod vrednostmi MRL na vseh merjenih točkah. Ker so bile živali zaklane 10 ali več dni po preteku karenčnega obdobja, ni možno izključiti, da vrednosti MRL niso bile presežene v neki časovni točki pred zakolom.

V drugi raziskavi z neradioaktivnimi označevalci je bil eprinomektin topikalno nanešen pri 14 kastratih in 13 telicah, starih 12-19 mesecev, v enkratnem odmerku 0,5 mg/kg telesne mase. Zakol je bil opravljen 0.5., 1., 3., 5. in 7. dan po zdravljenju, vsakič po pet živali. Dve nezdravljeni kontrolni živali sta bili zaklani dva dni pred zdravljenjem. Vzorci tkiv so bili odvzeti iz mišice, perirenalne maščobe, jeter, ledvic in mišice na mestu nanosa. Koncentracije zaostankov označevalca so bile določene z validirano HPLC-fluorescenčno metodo, ki je imela mejo zaznavnosti 1 µg/kg in mejo določljivosti 2 µg/kg.

Koncentracije zaostankov v tkivih so bile najvišje po 3 dneh, nato pa so padale in nikoli niso presegle vrednosti MRL.

V tretji raziskavi z neradioaktivnimi označevalci je bil eprinomektin topikalno nanešen pri 12 sesnih teletih, starih od 11 do 13 tednov, v enkratnem odmerku 0,5 mg/kg telesne mase. Zakol je bil izveden 1., 3., 7. in 14. dan po izvedenem zdravljenju, vsakič s po tremi živalmi. Ena nezdravljena kontrolna žival je bila zaklana tik pred izvedbo zdravljenja, druga pa po 14 dneh. Vzorci tkiv so bili odvzeti iz mišice, perirenalne maščobe, jeter, ledvic in mišice na mestu nanosa. Koncentracije zaostankov označevalca so bile določene z validirano HPLC-fluorescenčno metodo, ki je imela mejo zaznavnosti 1 µg/kg in mejo določljivosti 2 µg/kg.

Plazemske koncentracije in koncentracije zaostankov so bile pri sesnih teletih višje kot pri odraslem govedu. Pri sesnih teletih je trajalo dlje, da so koncentracije dosegle najvišjo raven, saj so bile koncentracije zaostankov v tkivih najvišje po 7 dneh. Koncentracije zaostankov v tkivih so presegle vrednosti MRL po 1 dnevu (v maščobi in mišici) in po 7 dneh (v jetrih, maščobi in mišici), vendar so padle pod MRL po 14. dnevu od zdravljenja. Koncentracije zaostankov v tej študiji so bile zelo spremenljive.

2.2 Izračun obdobja karence

Za vse štiri študije je bilo ugotovljeno, da so primerne za določevanje karence. Karence je bila izračunana ali s statističnim ali z alternativnim pristopom skladno z opombo CVMP za usmerjen pristop k usklajevanju karenčnih obdobj (EMEA/CVMP/036/95). Prve tri raziskave so omogočile uporabo statističnega pristopa. Karence je bila izračunana na podlagi izločanja zazaostankov iz jeter, in sicer za prvi dve raziskavi 15 dni, za tretjo raziskavo pa 3 dni. Za četrto raziskavo statistične metode ni bilo moč uporabiti zaradi velike variacije podatkov. Z alternativnim pristopom je bilo na podlagi izločanja zazaostankov iz jeter, maščobe in mišice v četrti raziskavi izračunano karenco 14 dni z varnostnim odmikom. Ta pristop da karenco 7 dni z varnostnim odmikom za prvo raziskavo, 10 dni z varnostnim odmikom za drugo raziskavo in 0,5 dneva z varnostnim odmikom za četrto raziskavo. Končni sklep je, da je karence 15 dni primerna za zmanjšanje koncentracij zazaostankov pod vrednosti MRL.

3. Sklepi in priporočila

Na podlagi rezultatov štirih različnih raziskav izginenja zaostankov, ki so bile izvedene pri odraslem govedu in teletih, je najdaljša izračunana karence za meso in drobovino 15 dni (s statističnim pristopom) oz. 14 dni z varnostnim odmikom (z alternativnim pristopom). Zato CVMP priporoča, da se za vsa dovoljenja za promet kožnih polivov, ki vsebujejo eprinomektin za topikalno uporabo pri vrstah goveda, imenovanih Eprinex oz. variacijami imen, ki so navedene v Dodatku I, določi Karence za meso in drobovino 15 dni. To ne vpliva na karenco za mleko 0 dni, ki je uveljavljena v vseh državah članicah in na Norveškem.