

Dodatek I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalske vrste, pot uporabe, vlagatelj v državi članici

Država članica EU / EGP	Vlagatelj	Ime	INN	Jakost	FARMACEVTSKA OBLIKA	Živalske vrste	Pot uporabe
Nemčija	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Severna Irska	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Kožni poliv, raztopina	molznice	Topikalna uporaba
Nizozemska	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Severna Irska	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Kožni poliv, raztopina	molznice	Topikalna uporaba
Velika Britanija	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Severna Irska	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Kožni poliv, raztopina	molznice	Topikalna uporaba

Dodatek II

Znanstveni zaključki in razlogi za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Norbonex 5 mg / ml kožni poliv, raztopina za govedo, namenjeno za proizvodnjo mesa in mleka

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Norbonex 5 mg/ml kožni poliv, raztopina za govedo, namenjeno za proizvodnjo mesa in mleka

1. Uvod

Zdravilo Norbonex 5 mg/ml kožni poliv, raztopina za govedo, namenjeno za proizvodnjo mesa in mleka, vsebuje eprinomektin, ki je sintetični avermektin. Ta zdravilna učinkovina je dobro znana in je prisotna v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki so trenutno odobrena v EU za uporabo pri govedu.

Obravnavana vloga, predložena po decentraliziranem postopku, je v skladu s členom 13(3) Direktive 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena, „hibridna vloga“, ki se nanaša na referenčno zdravilo Eprinex kožni poliv, raztopina za govedo, namenjeno za proizvodnjo mesa in mleka, ki je odobreno v Združenem kraljestvu. Referenčna država članica je Združeno kraljestvo. Zadevni državni članici v postopku sta Nemčija in Nizozemska.

Med decentraliziranim postopkom je Nemčija ugotovila možnost resnega tveganja, saj je menila, da bi eprinomektin lahko bil snov, ki je obstojna, strupena in se lahko kopiči v organizmih (persistent, bioaccumulative and toxic – PBT). Razpoložljivi podatki kažejo, da snov izpolnjuje kriterija obstojnosti (P) in strupenosti (T), zato bi bilo treba natančno oceniti preostalo lastnost kopičenja v organizmih (B). Vendar pa je Nemčija menila, da v okviru ocene tveganja za okolje niso bili predloženi nobeni sprejemljivi podatki o kopičenju v organizmih, ki bi omogočali oceno kriterija B. Posledično je bila zadeva napotena na odbor CVMP v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES.

2. Ocena predloženih podatkov

Da bi odpravil zadržke, zaradi katerih je bil sprožen napotitveni postopek, je predlagatelj predložil oceno tveganja za okolje (OTO), skladno s smernicami VICH GL6¹ in GL38² ter smernicami odbora CVMP v podporo smernicam VICH GL6 in GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005)³. Prav tako je obravnaval in predlagal ukrepe za zmanjšanje ugotovljenega tveganja za žuželke, prisotne v gnoju. Na osnovi OTO predlagatelj ni predlagal nobenih drugih ukrepov za zmanjšanje tveganja. Po proučitvi predloženih podatkov je odbor glede vprašanj, ki jih je v uradnem obvestilu poslala Nemčija, podal zaključke, ki so navedeni v nadaljevanju.

Za zdravilo Norbonex 5 mg/ml kožni poliv, raztopina za govedo, namenjeno za proizvodnjo mesa in mleka, je bila predložena ocena tveganja za okolje, skladna s smernicami VICH in odbora CVMP. Ocena je zagotovila vse podatke, ki so bili potrebni za sprejetje zaključkov o tveganju za okolje, ki ga predstavlja uporaba tega zdravila. OTO je bila z vidika zahtevanih podatkov celovita in popolna.

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

Ostanki eprinomektina bodo v okolje vneseni po neposrednem izločanju na pašnik. Ker je eprinomektin parazitocid, je bila za zdravilno učinkovino predložena ocena II. faze, skladna s smernicami VICH GL38, ki je omogočila oceno usode snovi v okolju in njenih učinkov na organizme, ki se lahko pojavijo v okolju zaradi uporabe tega zdravila.

Eprinomektin ima porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda (K_{OW} , izražen kot $\log K_{OW}$), ki znaša 6,5, kar so preverili v veljavni študiji K_{OW} v skladu s smernicami 117 Organizacije za gospodarsko sodelovanje in razvoj (OECD)⁴. Možnost, da bi se zato snov lahko kopičila v organizmih in da bi jo lahko uvrstili med snovi PBT, ter možnost sekundarne zastrupitve so proučili v skladu z zahtevami smernic VICH in odbora CVMP. Rezultati študije o kopičenju v organizmih, skladne s smernicami OECD 305⁵, kažejo, da ni verjetno, da bi koncentracija eprinomektina postala tako velika, da bi predstavljala tveganje za vodne organizme. Pregled za ugotavljanje lastnosti PBT v skladu z zahtevami smernic odbora CVMP je pokazal, da eprinomektin izpolnjuje kriterije za „P“ in „T“, ne pa tudi za „B“. Posledično so zaključili, da eprinomektin ni snov PBT. Ocena možnosti sekundarne zastrupitve je pokazala, da so vrednosti količnika tveganja za zemeljske in vodne plenilce manj kot 1, zato nadaljnje ocene niso bile potrebne.

Predloženi so bili utemeljeni podatki o akutni in reproduktivni toksičnosti eprinomektina za ličinke hroščev, prisotnih v gnoju, ki kažejo, da so vrednosti količnika tveganja za žuželke, prisotne v gnoju, večje od 1. Dodatnih študij, s katerimi bi podrobneje opredelili to tveganje, niso opravili, saj navodila na tem področju trenutno niso na voljo. Da bi zmanjšali tveganje za žuželke, prisotne v gnoju, so bili zato v informacije o zdravilu vključeni ukrepi za zmanjšanje tveganja. Na podlagi podatkov o usodi eprinomektina v okolju in izida ocenjevanja lastnosti PBT so naknadno razmislili tudi o vključitvi informacij o obstojnosti v tleh.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Zdravilo Norbonex 5 mg/ml kožni poliv, raztopina za govedo, namenjeno za proizvodnjo mesa in mleka, vsebuje eprinomektin, ki je sintetični avermektin. Ta zdravilna učinkovina je dobro znana in je prisotna v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki so trenutno odobrena v EU za uporabo pri govedu.

Neposredna terapevtska korist

Uporaba tega zdravila je koristna za zdravljenje in nadzorovanje okužb z želodčno-črevesnimi glistami (odraslimi in ličinkami v četrti fazi razvoja), pljučnimi črvi (odraslimi in ličinkami v četrti fazi razvoja), govejimi zolji (v parazitskem stadiju), garjami, ušmi in muhami *Haematobia irritans*.

Ocena tveganja

Kakovosti, varnosti zdravila za ciljno živalsko vrsto, varnosti za uporabnika, ostankov in odpornosti v okviru tega napotitvenega postopka niso ocenjevali, so pa vsa tveganja obravnavali med decentraliziranim postopkom.

Predložena je bila ocena tveganja za okolje, skladna s smernicami VICH in odbora CVMP, ki je vsebovala objavljene študije in študije po naročilu predlagatelja ter je obravnavala vse vidike tveganja za okolje. Uporaba zdravila predstavlja tveganje za vodne organizme v podzemni in površinski vodi ter

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>

tudi za živali, prisotne v gnoju. Na podlagi tveganj, ugotovljenih v oceni tveganja za okolje, so bili predlagani ukrepi za zmanjšanje teh tveganj.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja

Ukrepi za zmanjšanje tveganja in opozorila v povzetku glavnih značilnosti zdravila ter navodilu za uporabo bodo tveganje za živali, prisotne v gnoju, in vodne organizme poskušali zmanjšati z informacijami o pogostnosti ponovnega zdravljenja, trajanju izločanja eprinomektina in o tem, da je dva do pet tednov po zdravljenju treba preprečiti približevanje vodnim telesom. Na podlagi ocene lastnosti PBT je bilo zaključeno, da eprinomektin izpolnjuje kriterij „P“ in ima visok absorpcijski koeficient (K_{oc}). Te lastnosti so izpostavljene tudi v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo z navedbo „... je obstojen v zemlji in se lahko kopiči v usedlinah.“ Ta opozorila so ustrezna.

Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Razmerje med tveganji in koristmi zdravila Norbonex 5 mg/ml kožni poliv, raztopina za govedo, namenjeno za proizvodnjo mesa in mleka, je pozitivno.

Podlaga za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Norbonex 5 mg / ml kožni poliv, raztopina za govedo, namenjeno za proizvodnjo mesa in mleka

Potem ko je proučil vso predloženo pisno dokumentacijo, je odbor CVMP zaključil, da OTO za Norbonex 5 mg/ml kožni poliv, raztopina za govedo, namenjeno za proizvodnjo mesa in mleka, kaže, da ni pričakovati, da bi zdravilo predstavljalo tveganje za okolje, če se bo uporabljalo tako, kot je priporočeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila, kar vključuje upoštevanje priporočenih ukrepov za zmanjšanje tveganja. Razmerje med tveganji in koristmi zdravila se lahko oceni kot pozitivno.

Odbor CVMP je zato priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Norbonex 5 mg/ml kožni poliv, raztopina za govedo, namenjeno za proizvodnjo mesa in mleka, skupaj s spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo referenčne države članice. Spremenjeni povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo referenčne države članice sta opredeljena v Prilogi III.

Dodatek III

Spremembe zadevnih poglavij Povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo

Veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so zadnje različice, ki so bile pripravljene v postopku koordinacijske skupine, z naslednjimi spremembami:

V zadevna poglavja informacij o zdravilu se doda naslednje besedilo:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

.....

iii. Drugi previdnostni ukrepi

Eprinomectin je zelo strupen za vodne organizme, obstojen v zemlji in se lahko kopiči v usedlinah.

Tveganje za vodne ekosisteme in v iztrebkih živeče organizme zmanjšamo z izogibanjem prepogosti in ponavljajoči se uporabi eprinomektina (in antihelmintikov istega razreda) pri govedu.

Tveganje za vodne ekosisteme in v iztrebkih živeče organizme se dodatno zmanjša, če se zdravljenim živalim v obdobju dva do pet tedne po zdravljenju prepreči neposreden dostop do vodotokov.

5.3 Okoljski podatki

Tako kot drugi makrociklični laktoni, lahko ima eprinomectin neželene učinke pri neciljnih organizmih. Izločanje potencialno toksične koncentracije eprinomektina lahko traja še nekaj tednov po zdravljenju.

Zaradi eprinomektina v iztrebkih zdravljenih živali se lahko zmanjša število

organizmov, ki se prehranjujejo z iztrebki, kar lahko vpliva na razgradnjo iztrebkov.

Eprinomectin je zelo toksičen za vodne organizme, obstojen v zemlji in se lahko kopiči v usedlinah.

Package leaflet:

12. SPECIAL WARNINGS

.....

Eprinomectin je zelo strupen za vodne organizme, obstojen v zemlji in se lahko kopiči v usedlinah.

Tveganje za vodne ekosisteme in v iztrebkih živeče organizme zmanjšamo z izogibanjem prepogosti in ponavljajoči se uporabi eprinomektina (in antihelmintikov istega razreda) pri govedu.

Tveganje za vodne ekosisteme in v iztrebkih živeče organizme se dodatno zmanjša, če se zdravljenim živalim v obdobju dva do pet tedne po zdravljenju prepreči neposreden dostop do vodotokov.

.....