

BILAGA I

**LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA OCH NORGE**

Member State	Marketing Authorisation Holder	Product trade name	Strength	Pharmaceutical form	Route of administration	Animal species
Österrike	Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrike	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Lösning	Topikal	Boskap
Belgien	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgien	EPRINEX POUR- ON	5 mg/ml	Lösning för utvärtes bruk	Topikal	Boskap inkluderande mjölk kor
Danmark	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Sandringham Avenue Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Storbritannien	Eprinex Vet	5 mg/ml	Pour-on lösning	Topikal	Boskap
Finland	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrike	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Pour-on lösning	Topikal	Boskap
Frankrike	Mérial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrike	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Kutan lösning	Topikal	Boskap
Tyskland	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Tyskland	Eprinex Pour-on	0.5 g / 100 ml	Lösning	Topikal	Boskap
Irland	Merial Animal Health Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Storbritannien	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0.5 % w/v	Pour-on lösning	Topikal	Kött och mjölk boskap inkluderande mjölk kor

Member State	Marketing Authorisation Holder	Product trade name	Strength	Pharmaceutical form	Route of administration	Animal species
Italien	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Italien	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Lösning för utvärtes bruk	Topikal	Kött och mjölk boskap inkluderande mjölk kor
Luxembourg	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgien	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Lösning för utvärtes bruk	Topikal	Boskap inkluderande mjölk kor
Nederländerna	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Nederländerna	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGNL 9033	5 mg/ml	Lösning	Topikal	Boskap
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 Lösning	Topikal	Kött och mjölk boskap
Spanien	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Spanien	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Lösning	Topikal	Kött och mjölk boskop
Sverige	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrike	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Pour-on lösning	Topikal	Boskap inkluderande mjölk kor
Storbritannien	Merial Animal Health Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Storbritannien	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0.5% w/v	Pour-on lösning	Topikal	Kött och mjölk boskap inkluderande mjölk kor
Norge	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon Frankrike	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Kutan Lösning	Topikal	Boskap inkluderande mjölk kor

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

1. Inledning och bakgrund

Eprinex pour-on-produkter innehåller eprinomektin, en semisyntetisk förening i avermektin-gruppen, avsedd för behandling av invärtes och utvärtes parasiter hos nötkreatur, inklusive lakterande kor. Produkten har godkänts i Europeiska Unionen (samtliga medlemsstater utom Grekland) och i Norge som en pour-on-lösning för lokalt bruk. Den av de olika medlemsstaterna fastställda karenstiden för slakt skiljer sig signifikant och ligger mellan 0 och 21 dagar. Karenstiden för mjölk fastställdes genomgående till 0 dagar.

Den 18 juni 2003 begärde Tyskland att CVMP skulle avge ett yttrande enligt artikel 34 i rådets direktiv 2001/82/EG angående de skiljaktiga beslut som fattats av behöriga nationella myndigheter med avseende på karenstider för kött och inälvor vid utfärdande av godkännande för försäljning för Eprinex pour-on-produkter.

Vid sitt möte den 23 juli 2003 beslöt CVMP att inleda ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 34 i rådets direktiv 2001/82/EG för Eprinex pour-on-produkter innehållande eprinomektin. De identifierade frågorna avsåg karenstiderna och framlades för innehavarna av godkännande för försäljning den 28 juli 2003. Svaren inkom den 25 november 2003.

CVMP hade tidigare bedömt eprinomektin med avseende på fastställandet av högsta tillåtna restmängder (MRL:er) i enlighet med rådets förordning 2377/90. CVMP fastställde ett toxikologiskt ADI på 5 µg/kg kroppsvikt (300 µg/person) för eprinomektin, baserat på den i den 53 veckor långa toxicitetsstudien på beaglehundar iakttaga nolleffektdosen (NOEL) på 1,0 mg/kg kroppsvikt/dygn för mydriasis och fokal nervcellsdegeneration i nervsystemet, och med tillämpande av en säkerhetsfaktor på 200.

Eprinomektin inkluderades i bilaga I till rådets förordning 2377/90 och följande högsta tillåtna restmängder fastställdes för nötkreatur:

Muskulatur: 50 µg/kg

Fettväv: 250 µg/kg

Lever: 1500 µg/kg

Njure: 300 µg/kg

Mjölk: 20 µg/kg

2. Diskussion

2.1 Studier av avklingning av läkemedelsrester

För hänskjutningsförfarandet framlades en studie på nötkreatur av avklingning av läkemedelsrester med radioaktiv inmärkning och tre studier utan inmärkning. Samtliga studier utfördes i enlighet med riktlinjerna för god laboratoriesed och med användning av korrekt dosering av läkemedelsberedningen i den form den saluförs i medlemsstaterna i fråga och i Norge. I samtliga studier togs endast prov på perirenal fettväv, och resthalten i fettväven på administrationsstället undersöktes ej. Detta anses dock inte välla några svårigheter vid fastställandet av en adekvat karenstid.

I studien med radioaktiv inmärkning administrerades [5-3]H-inmärkt eprinomektin lokalt i en enstaka dos på 0,5 mg/kg kroppsvikt till 14 ungtjurar och kvigor, 8-10 månader gamla. Djuren slaktades 7, 14, 21 och 28 dagar efter behandlingen, 3 djur vid varje tidpunkt. Vävnadsprover togs från muskulatur, perirenal fettväv, lever, njure och muskulatur på administrationsstället. Halterna av markörresten bestämdes med en validerad HPLC-fluorescensmetod med en detektionsgräns på 1 µg/kg och en kvantifieringsgräns på 2 µg/kg.

Resthalterna låg under MRL-värdena vid alla mätpunkter. Djuren slaktades dock först efter en karenstid på minst 7 dagar, varför det inte kunde uteslutas att MRL-värdet överskreds vid tidigare tidpunkter. Resthalterna i muskulatur på administrationsstället uppvisade stora variationer, varvid den högsta halten påträffades i ett 28-dagarsprov – vilket var det senaste provtagningstidfallet i studien – och resthalterna med en faktor på 3-4 översteg halterna i allmän muskulatur.

I en studie utan radioaktiv inmärkning administrerades eprinomektin lokalt i en enstaka dos på 0,5 mg/kg kroppsvikt till 17 kastrerade handjur och 17 hondjur av bifddjur, 17-20 månader gamla. Djuren

slaktades 10, 17, 24, 34, 44 och 55 dagar efter behandlingen, 5 djur vid varje tidpunkt. Två obehandlade kontrolldjur slaktades dagen före behandlingen och ytterligare två 23 dagar efter behandlingen. Vävnadsprover togs från muskulatur, perirenal fettväv, lever, njure och muskulatur på administrationsstället. Halterna av markörresten bestämdes med en validerad HPLC-fluorescensmetod med en detektionsgräns på 1 µg/kg och en kvantifieringsgräns på 2 µg/kg.

Resthalterna låg under MRL-värdena vid alla mätpunkter. Djuren slaktades dock först efter en karenstid på minst 10 dygn, varför det inte kunde uteslutas att MRL-värdet överskreds vid tidigare tidpunkter.

I en andra studie utan radioaktiv inmärkning administrerades eprinomektin lokalt i en enstaka dos på 0,5 mg/kg kroppsvikt till 14 kasttrade handjur och 13 hondjur av nötkreatur, 12-19 månader gamla. Djuren slaktades 0,5; 1; 3; 5 och 7 dagar efter behandlingen, 5 djur vid varje tidpunkt. Två obehandlade kontrolldjur slaktades två dagar före behandlingen. Vävnadsprover togs från muskulatur, perirenal fettväv, lever, njure och muskulatur på administrationsstället. Halterna av markörresten bestämdes med en validerad HPLC-fluorescensmetod med en detektionsgräns på 1 µg/kg och en kvantifieringsgräns på 2 µg/kg.

Resthalterna i vävnaderna var högst efter 3 dagar, varefter de avtog och ej översteg MRL vid någon tidpunkt.

I den tredje studien utan radioaktiv inmärkning administrerades eprinomektin lokalt i en enstaka dos på 0,5 mg/kg kroppsvikt till 12 icke idisslande tjurkalvar, 11-13 veckor gamla. Djuren slaktades 1, 3, 7 och 14 dagar efter behandlingen, 3 djur vid varje tidpunkt. Ett obehandlat kontrolldjur slaktades omedelbart före behandlingen och ytterligare ett efter 14 dagar. Vävnadsprover togs från muskulatur, perirenal fettväv, lever, njure och muskulatur på administrationsstället. Halterna av markörresten bestämdes med en validerad HPLC-fluorescensmetod med en detektionsgräns på 1 µg/kg och en kvantifieringsgräns på 2 µg/kg.

Plasma- och resthalterna var högre hos icke idisslande kalvar än hos vuxna nötkreatur och det tog längre tid att nå maximala halter; resthalterna i vävnaderna var högst efter 7 dagar. Resthalterna i vävnaderna översteg MRL efter 1 dag (i fettväv och muskulatur) och efter 7 dagar (i lever, fettväv och muskulatur) men understeg MRL 14 dagar efter behandlingen. Resthalterna i studien uppvisade stor variation.

2.2 Beräkning av karenstider

Alla fyra studierna ansågs vara relevanta för att fastställa karenstiden. Karenstiden beräknades antingen med den statistiska metoden eller med den alternativa metoden, beroende på vad som var mest lämpligt enligt CVMP:s riktlinjer Approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95). För 3 studier medgav data användning av den statistiska metoden. Karenstiden beräknades till 15 dagar för två av studierna och till 3 dagar för den tredje, baserat på avklingningen från lever. I den fjärde studien kunde den statistiska metoden ej användas p.g.a. den stora variationen i insamlade data. Den alternativa metoden ger för den fjärde studien en karenstid på 14 dagar plus en säkerhetsmarginal, baserat på avklingningen från lever, fettväv och muskulatur. Denna metod ger 7 dagar plus en säkerhetsmarginal för den första studien, 10 dagar plus en säkerhetsmarginal för den andra studien och 0,5 dagar plus en säkerhetsmarginal för den tredje. Totalt sett anses en karenstid på 15 dagar lämplig för att garantera en avklingning av läkemedelsrester till halter under MRL-värdena.

3. Slutsatser och rekommendationer

Baserat på resultaten från de fyra olika studier av avklingningen av läkemedelsrester som utförts på både vuxna nötkreatur och kalvar är den längsta beräknade karenstiden för kött och inälvor 15 dagar (med den statistiska metoden) eller 14 dagar plus en säkerhetsmarginal (med den alternativa metoden). CVMP rekommenderar därför att man i alla godkännanden för försäljning av pour-on-lösningar innehållande eprinomektin för lokalbehandling på nötkreatur, med namnet Eprinex eller varianter av detta namn, vilka är upptagna i bilaga I, fastställer en karenstid för kött och inälvor på 15 dagar. Den karenstid för mjölk på noll dagar som fastställts i alla medlemsstaterna i fråga och i Norge påverkas ej.