

Bilaga I

Förteckning över namn, läkemedelsformer, styrkor hos de veterinärmedicinska läkemedlen, djurslag, administreringsväg, samt sökande i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/ESS	Sökande	Namn	INN	Styrka	LÄKEMEDELSFORM	Djurslag	Administrerings- väg
Tyskland	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Nordirland	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Topikal användning
Nederländerna	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Nordirland	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Topikal användning
Storbritannien	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Nordirland	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Pour-on, lösning	Nötkreatur	Topikal användning

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till beviljande av
godkännande för försäljning av Norbonex 5 mg / ml pour-on,
lösning, för biffkor och lakterande mjölkcor**

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Norbonex 5 mg/ml pour-on, lösning, för biffkor och lakterande mjölkkor

1. Inledning

Norbonex 5 mg/ml pour-on, lösning, för biffkor och lakterande mjölkkor innehåller eprinomektin, ett syntetiskt avermektin. Den aktiva substansen är välkänd och ingår i veterinärmedicinska läkemedel som i dagsläget är godkända i EU för användning till nötkreatur.

Den aktuella ansökan som lämnades in via det decentraliserade förfarandet är en hybridansökan i enlighet med artikel 13.3 i direktiv 2001/82/EG i dess senaste lydelse, som hänvisar till referensprodukten Eprinex pour-on, lösning, för biffkor och lakterande mjölkkor som är godkänd i Storbritannien. Storbritannien är referensmedlemsstat. De berörda medlemsstaterna är Tyskland och Nederländerna.

Potentiella allvarliga risker identifierades under det decentraliserade förfarandet av Tyskland som ansåg att eprinomektin potentiellt kan vara ett långlivat, bioackumulerande och toxiskt ämne (PBT-ämne). Utifrån de tillgängliga uppgifterna har P- och T-kriterierna uppfyllts, vilket gör att den kvarstående B-komponenten bör utvärderas fullständigt. Tyskland fann dock att inga acceptabla uppgifter har lämnats in i miljöriskbedömningen om bioackumulering för att B-kriteriet ska kunna utvärderas. Därför gjordes en hänskjutning till CVMP enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG.

2. Bedömning av inlämnade data

För att hantera de betänkligheter som tagits upp genom hänskjutningen lämnade sökanden en miljöriskbedömning i enlighet med VICH-riktlinjerna GL6¹ och GL38² samt i enlighet med den CVMP-riktlinje som stödjer VICH-riktlinjerna GL6 och GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005)³. Dessutom har riskhanteringsåtgärder övervägts och föreslagits för den identifierade risken för dynglevande insekter. På grundval av miljöriskbedömningen föreslog sökanden inga andra riskhanteringsåtgärder. Efter att ha beaktat de inlämnade uppgifterna drog kommittén följande slutsatser om de frågor som väckts i anmälan från Tyskland.

En miljöriskbedömning tillhandahölls för Norbonex 5 mg/ml pour-on, lösning, för biffkor och lakterande mjölkkor, i enlighet med VICH- och CVMP-riktlinjerna. Den innehöll samtliga uppgifter som krävs för en slutsats om vilken miljörisk användning av detta läkemedel innebär. Miljöriskbedömningen var fullständig avseende kraven på data.

Restmängder av eprinomektin introduceras i miljön efter direkt utsöndring på betesmark. Eftersom eprinomektin är ett parasitmedel inlämnades en fas II-bedömning i enlighet med VICH GL38 för den

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

aktiva beståndsdelen för bedömning av substansens nedbrytning och de effekter som kan ske på organismer i miljön genom läkemedlets användning.

Eprinomektin har en fördelningskoefficient för n-oktanol/vatten (K_{OW} , uttryckt som $\log K_{OW}$) på 6,5 som testades i en godkänd K_{OW} -studie enligt riktlinje 117 utgiven av Organisationen för ekonomiskt samarbete och utveckling (OECD)⁴. Den härrörande potentialen för bioackumulering och potentialen för att betraktas som ett PBT-ämne samt sekundär förgiftning hanterades enligt VICH- och CVMP-riktlinjernas krav. Resultaten från en bioackumuleringsstudie enligt OECD:s riktlinje 305⁵ visar att eprinomektin troligtvis inte koncentreras till halter som skulle utgöra en risk för vattenorganismer. En screening för PBT-egenskaper enligt CVMP-riktlinjernas krav tydde på att eprinomektin uppfyller kriterierna för "P" och "T" men inte ansågs uppfylla "B". Sammantaget ansågs eprinomektin inte vara ett PBT-ämne. Utvärdering av sekundär förgiftning visade att riskkvotvärdena för land- och vattenlevande rovdjur var <1 och att ingen ytterligare bedömning var nödvändig.

Giltiga data lämnades om eprinomektins akuta toxicitet och utvecklingstoxicitet för dyngbaggens larver vilka tydde på att riskkvotvärdena för dynglevande insekter var >1. Inga fler studier gjordes för att ytterligare förfinas riskbedömningen eftersom det i dagsläget inte finns någon riktlinje på detta område. För att minska risken för dynglevande insekter inkluderades därför riskhanteringsåtgärder i produktinformationen. Baserat på data om nedbrytningen av eprinomektin och resultatet av PBT-bedömningen ansågs den även hantera beständigheten i jord.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

Norbonex 5 mg/ml pour-on, lösning, för biffkor och lakterande mjölkkor innehåller eprinomektin, ett syntetiskt avermektin. Den aktiva substansen är välkänd och ingår i veterinärmedicinska läkemedel som i dagsläget är godkända i EU för användning till nötkreatur.

Direkt behandlingsnytta

Nyttan med läkemedlen är behandling och kontroll av infektioner från gastrointestinala rundmaskar (vuxna och larver i fjärde stadiet), lungmaskar (vuxna och larver i fjärde stadiet), oxstyng (parasitiska stadier), skabb, löss och hornflugor genom användning av detta läkemedel.

Riskbedömning

Kvalitet, säkerhet för måldjuren, säkerhet för användaren, restmängder och resistens bedömdes inte i detta skiljedomsförfarande, men alla risker beaktades under det decentraliserade förfarandet.

En miljöriskbedömning i enlighet med VICH- och CVMP-riktlinjerna lämnades in. Den innehöll en blandning av publicerade och beställda studier från sökanden och behandlade alla miljöriskaspekter. Användningen av läkemedlet utgör en risk för vattenorganismer i grundvatten och ytvatten samt för dynglevande organismer. Baserat på de fastställda riskerna i miljöriskbedömningen föreslogs riskhanteringsåtgärder för att ta itu med risken.

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>

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Riskhanteringsåtgärderna och varningarna i produktresumén och bipacksedeln tar upp risken för dynglevande organismer och vattenorganismer med hjälp av råd om frekvensen av ombehandlingar, varaktigheten för utsöndring av eprinomektin samt avståndshållningen från vattenförekomster två till fem veckor efter behandling. Eprinomektin uppfyller "P"-kriteriet som en slutsats av PBT-bedömningen och har en hög adsorptionskoefficient (K_{OC}). Dessa kännetecken hanteras även i produktresumén och bipacksedeln med informationen "... är långlivat i jord och kan ackumuleras i sediment". Dessa varningar är lämpliga.

Utvärdering av nytta-riskförhållandet

Nytta-riskförhållandet anses vara positivt för Norbonex 5 mg/ml pour-on, lösning, för biffkor och lakterande mjölkcor.

Skäl till beviljande av godkännande för försäljning av Norbonex 5 mg / ml pour-on, lösning, för biffkor och lakterande mjölkcor

Efter att ha beaktat alla uppgifter som lämnats in skriftligen drog CVMP slutsatsen att miljöriskbedömningen för Norbonex 5 mg/ml pour-on, lösning, för biffkor och lakterande mjölkcor visar att läkemedlet inte förväntas utgöra en risk för miljön när det används enligt rekommendationen i produktresumén i vilket ingår att följa de rekommenderade riskhanteringsåtgärderna. Nytta-riskförhållandet för läkemedlet kan anses vara positivt.

CVMP rekommenderade därför att godkännandet för försäljning beviljas för Norbonex 5 mg/ml pour-on, lösning, för biffkor och lakterande mjölkcor med ändring av referensmedlemsstatens produktresumé och bipacksedel. Referensmedlemsstatens ändrade produktresumé och bipacksedel finns i bilaga III.

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt av produktresumén och bipacksedeln

Den gällande produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutliga versioner som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen med följande ändringar:

Lägg till följande text i relevanta avsnitt i produktinformationen:

Produktresumé

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

.....

iii. Andra försiktighetsåtgärder

Eprinomektin är mycket giftigt för vattenlevande organismer, är långlivat i jord och kan ansamlas i sediment.

Risken för akvatiska ekosystem och gödsel fauna kan reduceras genom att undvika alltför frekvent och upprepad användning av eprinomektin (och produkter av samma anthelmintiska klass) hos nötkreatur.

Risken för akvatiska ekosystem kan ytterligare reduceras genom att hålla behandlade nötkreatur borta från vattendrag under två till fem veckor efter behandling.

5.3 Miljöegenskaper

Liksom andra makrocycliska laktoner har eprinomektion potential att negativt påverka icke-målorganismer. Utsöndring av potentiellt toxiska nivåer av eprinomektin kan äga rum under en period av flera veckor efter behandling. Avföring innehållandes eprinomektin som utsöndras på marken av behandlade djur kan reducera mängden av organismer som lever på dynga, vilket kan påverka nedbrytningen av dynga.

Eprinomektin är väldigt toxiskt för vattenlevande organismer, är långlivat i jord och kan ackumuleras i sediment.

Bipacksedel:

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

.....

Eprinomektin är mycket giftigt för vattenlevande organismer, är långlivat i jord och kan ansamlas i sediment.

Risken för akvatiska ekosystem och gödsel fauna kan reduceras genom att undvika alltför frekvent och upprepad användning av eprinomektin (och produkter av samma anthelmintiska klass) hos nötkreatur.

Risken för akvatiska ekosystem kan ytterligare reduceras genom att hålla behandlade nötkreatur borta från vattendrag under två till fem veckor efter behandling.