

ANNEXE I

**LISTE DES NOMS DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES, FORMES
PHARMACEUTIQUES, DOSAGES, VOIES D'ADMINISTRATION, ESPÈCES ANIMALES
ET TITULAIRES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ
DANS LES ÉTATS MEMBRES ET EN NORVÈGE**

État Membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament vétérinaire	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Espèces animales
Autrich	Mérial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon France	Eprinex – Lösung zum Auftragen auf die Haut für Rinder	5 mg/ml	Solution	Voie topique	Bovins
Belgique	Merial Belgium NV/SA Bld Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgique	EPRINEX POUR- ON	5 mg/ml	Solution pour usage externe	Voie topique	Bovins en incluant les vaches allaitantes
Danemark	Merial Ltd. P.O. Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Royaume-Uni	Eprinex Vet	5 mg/ml	Solution pour pour-on	Voie topique	Bovins
Finlande	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon France	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Solution pour pour-on	Voie topique	Bovins
France	Mérial 29 av Tony Garnier F-69007 Lyon France	EPRINEX pour on pour bovins	5 mg/ml	Solution pour application cutanée	Voie topique	Bovins
Allemagne	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 D-85399 Hallbergmoos Allemagne	Eprinex Pour-on	0.5 g/100 ml	Solution	Voie topique	Bovins
Irlande	Merial Limited Sandringham House Harlow Business Park Harlow UK-Essex CM19 5TG Royaume-Uni	Eprinex Pour-On for beef and dairy cattle	0.5 % p/v	Solution pour pour-on	Voie topique	Bovins de viande et de lait en incluant les vaches allaitantes

État Membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament vétérinaire	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Espèces animales
Italie	MERIAL ITALIA spa Milanofiori – Strada 6 Palazzo E/5 I-20090 Assago (MI) Italie	EPRINEX pour-on	5 mg/ml	Solution pour usage externe	Voie topique	Bovins de viande et de lait (en incluant les vaches allaitantes)
Luxembourg	Merial Belgium NV/SA Bvd Sylvain Dupuislaan 243 B-1070 Bruxelles Belgique	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Solution pour usage externe	Voie topique	Bovins en incluant les vaches allaitantes
Pays-Bas	Merial BV Bovenkerkerweg 6-8 1185 XE AMSTELVEEN Pays-Bas	Ivomec-Eprinex Pour On voor vlees- en melkvee REGLN 9033	5 mg/ml	Solution	Voie topique	Bovins
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	Voie topique	Bovins de viande et de lait
Espagne	Merial Laboratorios S.A. Tarragona 161 E-08014 Barcelona Espagne	EPRINEX POUR ON	5 mg/ml	Solution	Voie topique	Bovins et vaches laitières
Suède	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon France	Eprinex Pour-on	5 mg/ml	Solution pour pour-on	Voie topique	Bovins allaitant et non-allaitant
Royaume-Uni	Merial Animal Health Ltd Sandringham House Harlow Business Park Harlow Essex CM19 5TG Royaume-Uni	Eprinex Pour-On for Beef and Dairy Cattle	0.5% p/v	Solution pour pour-on	Voie topique	Bovins de viande et de lait en incluant les vaches allaitantes
Norvège	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier F-69007 Lyon France	Eprinex pour-on vet	5 mg/ml	Solution pour application cutanée	Voie topique	Bovins (en incluant les vaches en lactation)

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

1. Introduction et informations générales

Les produits 'Eprinex pour-on' contiennent de l'éprinomectine, un composé semi-synthétique de la famille de l'ivermectine destiné au traitement des parasites internes et externes chez le bétail, comprenant les vaches allaitantes. Ce produit a été autorisé dans l'Union européenne (tous les États membres à l'exception de la Grèce) ainsi qu'en Norvège sous forme de solution pour-on à usage topique. Les délais d'attente fixés pour les tissus comestibles varient considérablement, à savoir de 0 à 21 jours. Le délai d'attente pour le lait a systématiquement été fixé à 0 jours.

Le 18 juin 2003, l'Allemagne a demandé au CMV de rendre un avis en vertu de l'article 34 de la Directive du Conseil 2001/82/CE sur les décisions divergentes prises par les autorités compétentes nationales en matière de délais d'attente pour la viande et les abats lors de l'octroi d'autorisations de mise sur le marché pour les produits pour-on Eprinex.

Au cours de sa réunion du 23 juillet 2003, le CMV a décidé d'entamer une procédure de saisine en vertu de l'article 34 de la Directive du Conseil 2001/82/CE pour les produits pour-on Eprinex contenant de l'éprinomectine. Les questions identifiées concernaient les délais d'attente et ont été soumises aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché le 28 juillet 2003. Les réponses ont été présentées le 25 novembre 2003.

L'éprinomectine avait déjà été évaluée précédemment par le CMV en termes de détermination de limites maximales de résidus (LMR), conformément au Règlement du Conseil 2377/90. Le CMV a établi une DJA toxicologique de 5 µg/kg pc (300 µg/personne) pour l'éprinomectine, basée sur une dose sans effet observable (NOEL) de 1,0 mg/kg pc/jour pour la mydriase et la dégénérescence neuronale focale du système nerveux observées durant l'étude de toxicité de 53 semaines chez le chien beagle, dans laquelle le facteur de sécurité appliqué était de 200.

L'éprinomectine a été incluse dans l'Annexe I du Règlement du Conseil 2377/90 et les limites maximales de résidus suivantes ont été fixées pour les espèces bovines:

Muscle: 50 µg/kg

Tissu adipeux: 250 µg/kg

Foie: 1500 µg/kg

Rein: 300 µg/kg

Lait: 20 µg/kg

2. Discussion

2.1 Études relatives à la déplétion des résidus

Dans le cadre de la procédure de saisine, quatre études ont été soumises, à savoir une étude sur la déplétion des résidus radio-marqués et trois études sur la déplétion des résidus non radio-marqués chez le bétail. Toutes les études ont été menées conformément aux directives décrites dans les BPL et ont utilisées la forme galénique mise sur le marché dans les États membres concernés et la Norvège, tout en respectant la posologie correcte. Dans toutes les études, seul le tissu adipeux périrénal a été échantillonné; par ailleurs, la concentration de résidus dans le tissu adipeux où la dose a été administrée n'a pas été étudiée. Toutefois, cet état de fait ne devrait pas empêcher la détermination d'un délai d'attente approprié.

Dans l'étude radio-marquée, 14 boeufs et génisses âgés de 8 à 10 mois ont reçu une administration topique d'éprinomectine radio-marquée [5-3]H à une dose unique de 0,5 mg/kg pc. Les animaux ont été abattus 7, 14, 21 et 28 jours après traitement, au rythme de 3 animaux par échéance. Des échantillons tissulaires ont été prélevés au niveau des muscles, du tissu adipeux périrénal, du foie, du rein et du muscle où la dose a été administrée. Les concentrations du résidu marqueur ont été déterminées au moyen d'une méthode validée de HPLC-fluorescence, avec une limite de détection de 1 µg/kg et une limite de quantification de 2 µg/kg.

À tous les points mesurés, les résidus étaient inférieurs aux valeurs fixées pour les LMR. Toutefois, comme les animaux ont été abattus à des délais d'attente de 7 jours ou plus, on ne pouvait exclure la possibilité que les LMR aient été dépassées à des dates antérieures. Les concentrations de résidus dans le muscle où la dose a été administrée ont présenté une variation importante; la concentration la plus élevée a été trouvée dans un échantillon de 28 jours, qui correspondait à la dernière échéance de l'étude, et les concentrations de résidus étaient plus élevées que dans les muscles (augmentation d'un facteur compris entre environ 3 et 4).

Dans une étude non radio-marquée, 17 boeufs mâles castrés et 17 bovins femelles âgés de 17 à 20 mois ont reçu une administration topique d'éprinomectine à une dose unique de 0,5 mg/kg pc. Les animaux ont été abattus 10, 17, 24, 34, 44 et 55 jours après traitement, au rythme de 5 animaux par échéance. Deux

animaux témoins non traités ont été abattus le jour qui précédait le traitement et 2 autres ont été abattus 23 jours après le traitement. Des échantillons tissulaires ont été prélevés au niveau des muscles, du tissu adipeux périrénal, du foie, du rein et du muscle où la dose a été administrée. Les concentrations du résidu marqueur ont été déterminées au moyen d'une méthode validée de HPLC-fluorescence, avec une limite de détection de 1 µg/kg et une limite de quantification de 2 µg/kg.

A tous les points mesurés, les concentrations de résidus étaient inférieures aux valeurs fixées pour les LMR. Toutefois, comme les animaux n'ont été abattus qu'à des délais d'attente de 10 jours ou plus, on ne pouvait exclure la possibilité que les LMR aient été dépassées à des dates antérieures.

Dans une deuxième étude non radio-marquée, 14 boeufs mâles castrés et 13 bovins femelles âgés de 12 à 19 mois ont reçu une administration topique d'éprinomectine à une dose unique de 0,5 mg/kg pc. Les animaux ont été abattus 0,5, 1, 3, 5 et 7 jours après traitement, au rythme de 5 animaux par échéance. Deux animaux témoins non traités ont été abattus deux jours avant le traitement. Des échantillons tissulaires ont été prélevés au niveau des muscles, du tissu adipeux périrénal, du foie, du rein et du muscle où la dose a été administrée. Les concentrations du résidu marqueur ont été déterminées au moyen d'une méthode validée de HPLC-fluorescence, avec une limite de détection de 1 µg/kg et une limite de quantification de 2 µg/kg.

Les concentrations de résidus tissulaires étaient les plus élevées après 3 jours. Elles ont diminué par la suite et n'ont dépassé les LMR à aucune échéance.

Dans une troisième étude non radio-marquée, 12 veaux mâles non ruminants, âgés de 11 à 13 semaines, ont reçu une administration topique d'éprinomectine à une dose unique de 0,5 mg/kg pc. Les animaux ont été abattus 1, 3, 7 et 14 jours après traitement, au rythme de 3 animaux par échéance. Un animal témoin non traité a été abattu juste avant le traitement et un autre après 14 jours. Des échantillons tissulaires ont été prélevés au niveau des muscles, du tissu adipeux périrénal, du foie, du rein et du muscle où la dose a été administrée. Les concentrations du résidu marqueur ont été déterminées au moyen d'une méthode validée de HPLC-fluorescence, avec une limite de détection de 1 µg/kg et une limite de quantification de 2 µg/kg.

Les concentrations plasmatiques et de résidus étaient plus élevées chez les veaux non ruminants que chez le bétail adulte, et le temps nécessaire pour atteindre une concentration maximale était plus long. Les concentrations de résidus tissulaires étaient les plus élevées après 7 jours. Les concentrations de résidus tissulaires dépassaient les LMR après 1 jour (dans le tissu adipeux et les muscles) et après 7 jours (dans le foie, le tissu adipeux et les muscles) mais étaient inférieures aux LMR 14 jours après le traitement. Les concentrations des résidus ont présenté dans cette étude une variation importante.

2.2 Calcul des délais d'attente

Il a été estimé que ces quatre études étaient suffisamment pertinentes pour être prises en compte lors de la détermination du délai d'attente. Le délai d'attente a été calculé soit selon l'approche statistique, soit selon l'approche alternative, une méthode définie comme adéquate dans la note du CVMP relative à une approche d'orientation vers une harmonisation des temps d'attente (EMEA/CVMP/036/95). Pour 3 des études, les données permettaient l'utilisation de l'approche statistique. Le délai d'attente calculé était de 15 jours pour 2 des études et de 3 jours pour la troisième étude, sur la base de la déplétion hépatique. En revanche, la méthode statistique n'a pas pu être utilisée pour la 4^{ème} étude en raison d'une variation importante au niveau des données. L'approche alternative donne un délai d'attente de 14 jours majoré d'une marge de sécurité, sur la base de la déplétion hépatique, adipeuse et musculaire observée dans la 4^{ème} étude. Cette même approche donne un délai de 7 jours majoré d'une marge de sécurité pour la 1^{ère} étude, de 10 jours, majoré d'une marge de sécurité pour la 2^{ème} étude, et de 0,5 jour, majoré d'une marge de sécurité pour la 3^{ème} étude. Globalement, un délai d'attente de 15 jours est considéré comme suffisant pour assurer la déplétion des résidus à un niveau inférieur aux LMR.

3. Conclusions et recommandations

Sur la base des résultats des quatre différentes études sur la déplétion des résidus menées chez le bétail adulte ainsi que chez les veaux, le plus long délai d'attente calculé pour la viande et les abats est de 15 jours (selon l'approche statistique) ou de 14 jours plus une marge de sécurité (selon l'approche alternative). Le CVMP a donc recommandé que pour toutes les autorisations de mise sur le marché concernant les solutions pour-on contenant de l'éprinomectine à usage topique chez l'espèce bovine, connue sous le nom d'Eprinex ou de variantes de ce nom mentionnées à l'Annexe I, un délai d'attente de 15 jours soit fixé pour la viande et les abats. Le délai d'attente de 0 jour pour le lait, tel que fixé par tous les États membres concernés et la Norvège, reste inchangé.