

## **Приложение I**

**Списък на наименованията, фармацевтичната форма, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, животинските видове, начините на приложение, заявителите/притежателите на лицензите за употреба в държавите членки**

| <b>Държава — членка на ЕС/ЕИП</b> | <b>Заявител/Притежател на лиценз за употреба</b>                                            | <b>Наименование</b>                         | <b>Международно непатентно наименование (INN)</b> | <b>Концентрация</b> | <b>Лекарствена форма</b> | <b>Животински видове</b> | <b>Начин на приложение</b> |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Австрия                           | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland            | Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle  | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда                   | Перорално                  |
| Белгия                            | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>The Netherlands | Zanil                                       | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда                   | Перорално                  |
| Белгия                            | Merial SAS<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                | Distocur                                    | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Белгия                            | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland            | Niltrem                                     | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда                   | Перорално                  |
| България                          | Ceva Sante Animale<br>10 Avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne Cedex<br>France         | DOUVISTOME<br>ДОВИСТОМ                      | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда, овце, кози       | Перорално                  |
| България                          | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland            | Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle  | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда                   | Перорално                  |
| България                          | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland            | Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда                   | Перорално                  |

| <b>Държава — членка на ЕС/ЕИП</b> | <b>Заявител/Притежател на лиценз за употреба</b>                                          | <b>Наименование</b>                                                            | <b>Международно непатентно наименование (INN)</b> | <b>Концентрация</b> | <b>Лекарствена форма</b> | <b>Животински видове</b> | <b>Начин на приложение</b> |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Хърватия                          | Merial SAS<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                              | DISTOCUR 34 mg/mL,<br>suspension za peroralnu<br>primjenu, za goveda i<br>ovce | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална<br>суспензия   | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Дания                             | Merial<br>Post box 7123<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                 | Distocur                                                                       | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална<br>суспензия   | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Франция                           | Intervet<br>Rue Olivier de Serres<br>Angers Technopole<br>49071 Beaucouze Cedex<br>France | ZANIL SUSPENSION                                                               | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална<br>суспензия   | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Франция                           | Ceva Sante Animale<br>10 Avenue de la<br>Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France          | DOUVISTOME                                                                     | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална<br>суспензия   | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Франция                           | Merial<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                  | DISTOCUR                                                                       | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална<br>суспензия   | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Франция                           | Chanelle Pharmaceuticals<br>Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland       | CHANIL 34 MG/ML<br>SUSPENSION BUVALE<br>POUR BOVINS                            | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална<br>суспензия   | Говеда                   | Перорално                  |
| Германия                          | Merial GmbH<br>Am Söldnermoos 6<br>85399 Hallbergmoos<br>Germany                          | Distocur                                                                       | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална<br>суспензия   | Говеда, овце             | Перорално                  |

| <b>Държава — членка на ЕС/ЕИП</b> | <b>Заявител/Притежател на лиценз за употреба</b>                                                     | <b>Наименование</b>                         | <b>Международно непатентно наименование (INN)</b> | <b>Концентрация</b> | <b>Лекарствена форма</b> | <b>Животински видове</b> | <b>Начин на приложение</b> |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Унгария                           | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                     | Rumenil                                     | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда                   | Перорално                  |
| Ирландия                          | Intervet Ireland Ltd.<br>Magna Drive<br>Magna Business Park<br>Citywest Road<br>Dublin 24<br>Ireland | Zanil Fluke Drench                          | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Ирландия                          | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                     | Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle  | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда                   | Перорално                  |
| Ирландия                          | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                     | Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда                   | Перорално                  |
| Ирландия                          | Merial SAS,<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                        | DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension           | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Италия                            | Merial Italia S.p.A.<br>Viale Luigi Bodio, 37/b<br>20158 Milano<br>Italy                             | DISTOCUR                                    | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Италия                            | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                     | RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда                   | Перорално                  |

| <b>Държава — членка на ЕС/ЕИП</b> | <b>Заявител/Притежател на лиценз за употреба</b>                                                                   | <b>Наименование</b>                                             | <b>Международно непатентно наименование (INN)</b> | <b>Концентрация</b> | <b>Лекарствена форма</b> | <b>Животински видове</b> | <b>Начин на приложение</b> |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Норвегия                          | Merial Norden A/S<br>Slotsmarken 13<br>Horsholm 2970<br>Denmark                                                    | Distocur                                                        | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Полша                             | Merial SAS<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                                       | Distocur                                                        | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Португалия                        | Merial SAS<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                                       | DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension                               | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Румъния                           | Ceva Sante Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France                                      | Douvistome                                                      | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Словения                          | MERIAL SAS<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                                       | Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce        | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Словения                          | Norbrook Laboratories Limited<br>Station Works<br>Camlough Road<br>Newry, Co. Down<br>BT35 6JP<br>Northern Ireland | Oxyfluke Drench 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда, овце             | Перорално                  |
| Испания                           | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                                   | Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino                    | Оксиклозанид                                      | 34 mg/ml            | Перорална суспензия      | Говеда                   | Перорално                  |

| Държава — членка на ЕС/ЕИП | Заявител/Притежател на лиценз за употреба                                                                          | Наименование                                                 | Международно непатентно наименование (INN) | Концентрация | Лекарствена форма   | Животински видове | Начин на приложение |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| Испания                    | Norbrook Laboratories Limited<br>Station Works<br>Camlough Road<br>Newry, Co. Down<br>BT35 6JP<br>Northern Ireland | Oxyfluke drench 34 mg/ml suspensión oral para bovino y ovino | Оксиклозанид                               | 34 mg/ml     | Перорална суспензия | Говеда, овце      | Перорално           |
| Нидерландия                | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                                   | Chanil 34 mg/ml                                              | Оксиклозанид                               | 34 mg/ml     | Перорална суспензия | Говеда            | Перорално           |
| Нидерландия                | Merial SAS<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                                       | Distocur 34 mg/ml                                            | Оксиклозанид                               | 34 mg/ml     | Перорална суспензия | Говеда, овце      | Перорално           |
| Нидерландия                | Norbrook Laboratories Limited<br>Station Works<br>Camlough Road<br>Newry, Co. Down<br>BT35 6JP<br>Northern Ireland | Oxyfluke 34 mg/ml                                            | Оксиклозанид                               | 34 mg/ml     | Перорална суспензия | Говеда, овце      | Перорално           |
| Обединеното кралство       | Intervet UK Ltd<br>Walton Manor<br>Walton<br>Milton Keynes MK7 7AJ<br>United Kingdom                               | Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension                  | Оксиклозанид                               | 34 mg/ml     | Перорална суспензия | Говеда, овце      | Перорално           |
| Обединеното кралство       | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                                   | Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle                   | Оксиклозанид                               | 34 mg/ml     | Перорална суспензия | Говеда            | Перорално           |

| Държава — членка на ЕС/ЕИП | Заявител/Притежател на лиценз за употреба                                                                                              | Наименование                                                  | Международно непатентно наименование (INN) | Концентрация | Лекарствена форма   | Животински видове | Начин на приложение |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| Обединеното кралство       | Merial Animal Health Limited,<br>PO Box 327<br>Sandringham House<br>Harlow Business Park<br>Harlow<br>Essex CM19 5TG<br>United Kingdom | Distocur 34 mg/ml Oral Suspension for cattle and sheep        | Оксиклозанид                               | 34 mg/ml     | Перорална суспензия | Говеда, овце      | Перорално           |
| Обединеното кралство       | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                                                        | Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle                   | Оксиклозанид                               | 34 mg/ml     | Перорална суспензия | Говеда            | Перорално           |
| Обединеното кралство       | Norbrook Laboratories Limited<br>Station Works<br>Camlough Road<br>Newry, Co. Down<br>BT35 6JP<br>Northern Ireland                     | Oxyfluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle and Sheep | Оксиклозанид                               | 34 mg/ml     | Перорална суспензия | Говеда, овце      | Перорално           |

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката**



# Цялостно обобщение на научната оценка на Zanil и свързаните с него имена и посочените тук генерични продукти (вж. Приложение I)

## 1. Въведение

Ветеринарномедицинските продукти Zanil, свързаните с него имена и посочените тук генерични продукти са перорални суспензии, съдържащи 34 mg оксиклозанид на ml. Оксиклозанид е салициланилидов антелминтик, използван за лечение на фасциолоза при говеда, овце и кози, както и за елиминиране на полово зрели сегменти на тения (*Moniezia spp*).

*Fasciola hepatica* (наричан още чернодробен метил) е причинител на фасциолоза — едно от хелминтните заболявания по добитъка с най-важен икономически ефект в целия свят. Както незрелите, така и зрелите метили са вредни за целевите видове. Контролът над чернодробния метил се осъществява главно чрез лечение с ветеринарномедицински продукти, съдържащи флукицидни вещества, и също така се подпомага от подходящи скотовъдни мерки (напр. избягване на ниски пасища или такива в близост до водоизточници).

Препоръчителната доза при крави е 10 mg оксиклозанид на kg телесно тегло (еквивалентни на 3 ml продукт на 10 kg телесно тегло), а максималната доза е 3,5 g оксиклозанид на животно (еквивалентни на 105 ml продукт на животно). Препоръчителната доза при овце и кози е 15 mg оксиклозанид на kg телесно тегло (еквивалентни на 4,4 ml продукт на 10 kg телесно тегло), а максималната доза е 0,68 g оксиклозанид на животно (еквивалентни на 20 ml продукт на животно).

Европейският референтен продукт е Zanil, който е разрешен от десетилетия в няколко държави — членки на Европейския съюз. Франция забеляза, че при Zanil, свързаните с него имена и посочените тук генерични продукти, държавите членки на ЕС/ЕИП са установили различни карентни срокове за мляко, месо и вътрешни органи, получавани от третирани говеда и овце. За месо от говеда например одобрените карентни срокове варират от 10 до 28 дни; за мляко от говеда — от нула до 108 часа; за месо и вътрешни органи от овце — от 14 до 28 дни; за мляко от овце — от „да не се използва при овце, чието мляко е предназначено за консумация от хора“ до 7 дни. При кози карентният срок за месо и вътрешни органи е 14 дни, а за мляко е нула дни.

Имайки предвид, че Zanil се прилага перорално, и приемайки, че е установена биоеквивалентност между Zanil и генеричните му продукти, Франция счете, че в интерес на безопасността на потребителите е необходимо да се преразгледа съответствието на карентните срокове за говеда, овце и кози, и отнесе въпроса до Комитета за лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP).

Затова на 1 септември 2016 г. Франция започна процедура съгласно член 35 от Директива 2001/82/ЕО за ветеринарномедицинските продукти Zanil, свързаните с него имена и посочените тук генерични продукти. От CVMP бе поискано да прегледа всички налични данни за елиминиране на остатъчните вещества и да препоръча карентни срокове за мляко, месо и вътрешни органи, получавани от третирани говеда, овце и кози.

## 2. Обсъждане на наличните данни

### Елиминиране на остатъчните вещества в говеждо месо и вътрешни органи

Изпратено бе съобразено с добрите лабораторни практики (GLP) проучване относно елиминирането на остатъчните вещества при говеда, проведено с ветеринарномедицинския

продукт „Zanil Fluke Drench“ в препоръчителната доза (10 mg оксиклозанид на kg телесно тегло). Проучването е проведено през 2000 г. с шестнадесет третирани животни (8 мъжки и 8 женски) и контролна група, състояща се от по четири нетретирани животни на група (две мъжки и две женски).

Четири третирани животни (по две от всеки пол) са заклани 2, 4, 7 и 10 след приложението. Нетретирани животни от контролната група (по едно от всеки пол) са заклани след 2 и 10 дни.

Анализиран са тъканни проби по метода HPLC-MS/MS. Концентрацията на остатъчните вещества от оксиклозанид в черния дроб, бъбреците и мускулите са под съответните максимални граници за остатъчните вещества (MRL) 7 дни след приложението, а остатъчните вещества в мастните тъкани са много под MRL 10 дни след приложението.

Преди провеждане на статистическия анализ CVMP коригира необработените данни за концентрация на остатъчните вещества от оксиклозанид, съобщени в проучването, с точност в една партида вместо с междудневната точност, оценена в проучването за валидиране, защото тази точност в една партида се различава значително от междудневната точност. Преизчислените данни за мастните тъкани (2, 4 и 7 дни след приложение) бяха анализирани чрез статистическия софтуер на EMA (WT 1.4). Потвърдиха се предположенията за логаритмична линейност, хомогенна дисперсия и нормалност на остатъчните вещества и се изчисли карентен срок от 12,78 дни.

Следователно Комитетът счете, че въз основа на резултатите от проучването за говеждо месо и вътрешни органи може да бъде препоръчан безопасен карентен срок от 13 дни.

Заявителите/притежателите на разрешението за употреба не предоставиха други данни за елиминиране на остатъчните вещества в говеждо месо и вътрешни органи.

#### **Елиминиране на остатъчните вещества в овче месо и вътрешни органи**

Изпратено бе съобразено с GLP проучване относно елиминирането на остатъчните вещества при овце, проведено с ветеринарномедицинския продукт „Nilzan Drench Plus“ — комбиниран продукт, съдържащ оксиклозанид (3,1% w/v) и левамизол (1,5% w/v). Продуктът „Nilzan Drench Plus“ е прилаган перорално на овце в еднократната препоръчителна доза 15 mg оксиклозанид на kg телесно тегло и 7,5 mg левамизол на kg телесно тегло. Проучването е проведено през 2000 г. с шестнадесет третирани животни (8 мъжки и 8 женски) и контролна група, състояща се от четири нетретирани животни (две мъжки и две женски).

Четири третирани животни (по две от всеки пол) са заклани 5, 10, 15 и 21 след приложението. Нетретирани животни от контролната група (по едно от всеки пол) са заклани след 5 и 21 дни.

Анализиран са тъканни проби по метода HPLC-MS/MS. Концентрацията на остатъчните вещества от оксиклозанид в черния дроб, бъбреците, мускулите и мастните тъкани са под съответните MRL и под долната граница за количествено определяне 10 и 15 дни след приложението.

Нивата на остатъчните вещества в черния дроб, бъбреците и мускулите също са под MRL (и границата за количествено определяне) в ден 21. Въпреки това всички проби от мастната тъкан на четирите третирани животни и на едно от контролните животни, умъртвени в ден 21, имат установими нива на оксиклозанид с по-високи стойности от тези в мастните тъкани от дни 5, 10 и 15. Пробите на три от четирите третирани животни са над границата за количествено определяне (една от които е над MRL за мастни тъкани (20 µg/kg)), като пробата на едно от контролните животни също е над MRL.

Остатъчните вещества в ден 21 се считат за отклоняващи се наблюдения и са изключени от анализа. Беше отбелязано, че проучването с радиомаркиран <sup>14</sup>C-oxyclozanide, съобщено в абзац 25 на Европейския публичен оценъчен доклад за MRL (EPMAR) на CVMP за оксиклозанид

(EMEA/MRL/889/03-FINAL)<sup>1</sup> показва, че всички общи остатъчни вещества от <sup>14</sup>C-oxyclozanide са под MRL след четиринадесет дни и че впоследствие не се увеличават. Въз основа на това и считайки, че в проучването с комбинирания продукт „Nilzan Drench Plus“ са измерени остатъчни вещества и в нетретираната контрола, резултатите, наблюдавани в ден 21 от проучването на „Nilzan Drench Plus“, бяха приети за отклоняващи се наблюдения и бяха изключени от анализа.

С оглед на недостатъците, забелязани в проучването с „Nilzan Drench Plus“ — а именно, че използваният продукт е комбиниран (оксиклозанид и левамизол) за разлика от монопродукта Zanil (оксиклозанид) и че абнормните резултати са получени в ден 21 — беше прието за подходящо при изчисляването на карентния срок да се използва достатъчно голям коефициент на безопасност в размер на поне 30%. Въз основа на това проучване, в което остатъчните вещества във всички тъкани са под MRL в ден 10, и съобразно данните, съобщени в EPMAR на CVMP за оксиклозанид (EMEA/MRL/889/03-FINAL), където общите остатъчни вещества са под MRL във всички тъкани в ден 14, карентният срок остава 14 дни.

Такъв карентен срок от 14 дни е подкрепен и от факта, че същата стойност може да се получи чрез екстраполиране на карентния срок, препоръчителен за говеда, отчитайки полуживота на оксиклозанид в мастните тъкани. Въз основа на основното проучване при говеда (съобщено по-горе) полуживотът е изчислен приблизително на 1,1 дни. Тъй като повишаването на дозата от говеда към овце/кози е по-малко от два пъти, трябва да се добави един полуживот (т.е. приблизително 1 ден) към карентния срок за говеждо месо и вътрешни органи (13 дни) с цел компенсирание на разликите в дозата. Беше отчетено, че в настоящите насоки на CVMP не се обсъжда екстраполиране от един основен вид животни към друг, че няма конкретен за вида полуживот в овчи мастни тъкани и че полуживотът в говеждите мастни тъкани е изчислен въз основа на ограничен брой наблюдения.

В резюме, въз основа на проучването относно елиминирането на остатъчните вещества, проведено с комбинирания продукт „Nilzan Drench Plus“, отчитайки резултатите за елиминиране на остатъчните вещества, представени в EPMAR на CVMP за оксиклозанид (EMEA/MRL/889/03-FINAL), и имайки предвид препоръчителния при говеда карентен срок и прогнозния полуживот в мастните тъкани, препоръчва се карентен срок от 14 дни за овче месо и вътрешни органи.

Заявителите/притежателите на разрешението за употреба не предоставиха други данни за елиминиране на остатъчните вещества в овче месо и вътрешни органи.

#### **Елиминиране на остатъчните вещества в козе месо и вътрешни органи**

Заявителите/притежателите на разрешението за употреба не предоставиха данни за елиминиране на остатъчните вещества в козе месо и вътрешни органи.

При отсъствие на конкретни за вида данни CVMP прие да препоръча за кози приложение на карентния срок за месо и вътрешни органи, предложен за овце, тъй като схемата на дозиране (15 mg оксиклозанид на kg телесно тегло) е еднаква и при двата вида. Както се съобщава в абзац 29 от EPMAR на CVMP за оксиклозанид (EMEA/MRL/889/03-FINAL), фармакокинетиката на оксиклозанид се приема за подобна при овце и кози.

Следователно, въз основа на фармакокинетичните прилики между овцете и други преживни животни, карентният срок от 14 дни, препоръчителен за овче месо и вътрешни органи, може също да се прилага за козе месо и вътрешни органи. Счита се, че това представлява прагматичен подход, приложим за случая на настоящото сезиране.

---

<sup>1</sup> CVMP European Public MRL Assessment Report for oxyclozanide (EMEA/MRL/889/03-FINAL) – [link](#)

## Данни за елиминирание на остатъчните вещества в краве мляко

Изпратени бяха две съобразени с GLP проучвания относно елиминиранието на остатъчните вещества при говеда.

Първото проучване е проведено през 2000 г. с ветеринарномедицинския продукт „Zanil Fluke Drench“ с количество на еднократната максимална препоръчителна доза 105 ml продукт на животно и съгласно Насока 48 на VICH<sup>2</sup>. Включените в проучването 25 крави са в различни стадии на лактация — от нисък до висок млеконадой. Остатъчните вещества в млякото са анализирани по метода HPLC-MS/MS преди третирането и на 12-часови интервали до 168 часа след приложението. При никоя от кравите в групите с нисък или висок млеконадой няма проби с нива на остатъчните вещества над MRL (10 µg/kg).

В групата с нисък млеконадой 3 от 9 крави имат нива на остатъчните вещества над MRL. При тези 3 крави максималните нива са 11,4; 20,26; и 23,2 µg/kg 24 и 48 часа след приложението, като те спадат под MRL до 6<sup>то</sup>, 7<sup>то</sup> или 8<sup>то</sup> доене след приложението, въпреки че последната проба показва ниво 10,09 µg/kg, което е близо до MRL (10 µg/kg), при 8<sup>то</sup> доене след приложението.

Не би могъл да се приложи никой от статистическите методи, споменати в забележката на CVMP с насоки за определяне на карентните срокове за мляко (ЕМЕА/CVMP/473/98)<sup>3</sup>, тъй като не са изпълнени описаните в насоките изисквания. Такъв е и случаят при коригиране на необработените данни с цел отчитане на данните за точност в една партида (която значително се различава от междудневната точност). Следователно бе използван алтернативният метод съгласно забележката на CVMP с насоки за подхода при хармонизиране на карентните срокове (ЕМЕА/CVMP/036/95)<sup>4</sup>.

Първият времеви момент, в който всички остатъчни вещества в млякото са под MRL, бе след 108 часа. CVMP счита, че тази стойност отразява най-лошия случай, тъй като е получена от група животни, включваща крави с нисък млеконадой, и че в резултат на това не е необходимо добавяне на период за безопасност. Следователно CVMP счита, че въз основа на това проучване може да се установи безопасен карентен срок за краве мляко от 108 часа (4,5 дни).

Второто проучване е проведено през 2013 г. с генеричен продукт, съдържащ оксиклозанид 34 mg/ml (разрешен за употреба под имената Chanil 34 mg/ml перорална суспензия за говеда и Rumetil 34 mg/ml перорална суспензия за говеда). Продуктът е прилаган на 22 крави с количество на еднократната максимална препоръчителна доза 105 ml продукт на животно и съгласно Насока 48 на VICH. Остатъчните вещества в млякото са анализирани по метода HPLC-MS/MS преди третирането и на 12-часови интервали до 72 часа след приложението. След третирането остатъчните вещества от оксиклозанид в млякото са под MRL при всяко доене. Най-високите нива на остатъчни вещества (2 µg/kg, т.е. 1/5 от MRL) се наблюдават при една крава при второто доене.

Поради наличието на голям брой концентрации на остатъчните вещества под LOQ никой от статистическите методи, споменати в забележката на CVMP с насоки за определяне на карентните срокове за мляко (ЕМЕА/CVMP/473/98), не бе счетен за подходящ при анализиране на данните. С помощта на алтернативния метод и въз основа на резултатите от проучването би могъл да се определи карентен срок от нула часа, тъй като пробите от мляко са вземани на всеки 12 часа и остатъчните вещества са под MRL дори в първия времеви момент.

<sup>2</sup> VICH topic GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Marker-residue-depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) - [link](#)

<sup>3</sup> CVMP note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk (ЕМЕА/CVMP/473/98) – [link](#)

<sup>4</sup> CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (ЕМЕА/CVMP/036/95) - [link](#)

Заявителите/притежателите на разрешението за употреба не предоставиха други данни за елиминиране на остатъчните вещества в краве мляко. Въпреки че тези ветеринарномедицински продукти (референтният продукт Zanil и генериците му Chanil/Rumenil) са перорални суспензии, биеквивалентни и би следвало да имат подобни карентни срокове, двете проучвания относно елиминирането на остатъчните вещества установяват значително по-различни карентни срокове.

Въз основа на наличните данни за елиминирането на остатъчните вещества CVMP счита, че нивата на остатъчните вещества от оксиклозанид са по-високи при крави с нисък млеконадой и че количеството на дневния млеконадой има по-силно влияние върху нивата на остатъчните вещества, отколкото телесното тегло на животните. В първото проучване е използвана група животни с много нисък млеконадой (11 до 14 l/ден), докато във второто проучване най-ниският млеконадой е 16,8 l/ден/животно. Заключение на CVMP е, че за определяне на карентния срок трябва да бъде отчетен най-лошият случай, т.е. да се обърне внимание на остатъчните вещества в животните с нисък млеконадой. Следователно Комитетът счита, че въз основа на наличните данни може да се определи безопасен карентен срок за краве мляко от 108 часа (4,5 дни).

#### **Данни за елиминиране на остатъчните вещества в овче и козе мляко**

Заявителите/притежателите на разрешението за употреба не предоставиха данни за елиминиране на остатъчните вещества в овчето и козето мляко.

С цел запазване на достъпността на продукта CVMP възприе прагматичен подход, който допуска екстраполиране на карентния срок за мляко от говеда към овце и кози въпреки факта, че дозата за овце и кози (15 mg оксиклозанид на kg телесно тегло) е по-висока от тази за говеда (10 mg оксиклозанид на kg телесно тегло). Съгласно EPMAR на CVMP за оксиклозанид (EMA/MRL/889/03-FINAL) в данните за фармакокинетиката и елиминирането на остатъчните вещества няма значими разлики между говеда, овце и кози.

За ограничаване на несигурността поради разликите в дозирането при видовете животни, млеконадоя и мастните концентрации в млякото при овце и кози в сравнение с говеда, CVMP препоръчва използване на коефициент на безопасност 1,5 спрямо препоръчителния карентен срок за краве мляко (108 часа или 4,5 дни), което определя карентен срок от 7 дни за овче и козе мляко.

### **3. Оценка на съотношението полза/риск**

#### **Въведение**

От CVMP бе поискано да прегледа всички налични данни за елиминиране на остатъчните вещества от ветеринарномедицинския продукт Zanil, свързаните с него имена и посочените тук генерични продукти и да препоръча карентни срокове за мляко, месо и вътрешни органи, получавани от третираните говеда, овце и кози.

#### **Оценка на ползите**

Въпреки че ефективността на продуктите при говеда, овце и кози не е конкретно оценявана като част от настоящото позоваване, оценените продукти се приемат за ефективни при лечение и контрол на фасциолоза, причинявана от възрастен чернодробен метил (*Fasciola* spp.). Препоръчителните дози са 10 mg оксиклозанид на kg телесно тегло за говеда и 15 mg оксиклозанид на kg телесно тегло за овце и кози.

#### **Оценка на рисковете**

В настоящата процедура по сезиране не са оценявани качеството, безопасността на целевите видове, безопасността на лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт, рискът за

околната среда и паразитната резистентност за Zanil, свързаните с него имена и посочените тук генерични продукти.

Установен е риск от остатъчни вещества, превишаващи MRL след някои от одобрените карентни срокове, въз основа на предоставените данни за елиминиране на остатъчните вещества в мляко, месо и вътрешни органи. Когато продуктите се прилагат в препоръчителните дози, наличните данни подкрепят:

- карентен срок за говеждо месо и вътрешни органи от 13 дни;
- карентен срок за краве мляко от 108 часа (4,5 дни);
- карентен срок за овче и козе месо и вътрешни органи от 14 дни;
- карентен срок за овче и козе мляко от 7 дни.

Счита се, че тези карентни срокове са подходящи за осигуряване на безопасността на потребителите.

#### **Управление на риска или мерки за намаляването му**

CVMP счита, че за гарантиране на безопасността на потребителите карентните срокове за мляко, месо и вътрешни органи, получени от третирани говеда, овце и кози, трябва да бъдат изменени съгласно препоръките.

#### **Оценка и заключения за съотношението полза/риск**

Имайки предвид основанията за сезиране и наличните данни, заключението на CVMP е, че за гарантиране на безопасността на потребителите карентните срокове за мляко, месо и вътрешни органи, получени от третирани говеда, овце и кози, трябва да бъдат изменени съгласно препоръките.

Цялостното съотношение полза/риск за ветеринарномедицинските продукти Zanil, свързаните с него имена и посочените тук генерични продукти остава положително с препоръчителните промени в продуктовата информация (вижте Приложение III).

### **Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката**

Като се има предвид, че:

- въз основа на наличните данни за елиминирането на остатъчните вещества, CVMP счита, че карентните срокове за мляко, месо и вътрешни органи, получени от третирани говеда, овце и кози, трябва да бъдат изменени за гарантиране на безопасността на потребителите;
- CVMP счита, че цялостното съотношение полза/риск за продуктите по тази процедура остава положително, с измененията в продуктовата информация;

CVMP препоръчва изменения на разрешенията за употреба за ветеринарномедицинските продукти Zanil, свързаните с него имена и посочените тук генерични продукти (вижте Приложение I), за да се изменят кратките характеристики на продукта, етикета и листовките в съответствие с препоръчаните промени в продуктовата информация, както е посочено в Приложение III.

## Приложение III

### Изменения в съответните точки на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Когато за целеви видове вече са били одобрени говеда, овце и/или кози, трябва да се използва текстът по-долу за съответните видове:

### Кратка характеристика на продукта

#### 4.11 Карентен срок (каре́нтни сро́кове)

##### Говеда:

Месо и вътрешни органи: 13 дни.

Мляко: 108 часа (4,5 дни).

##### Овце:

Месо и вътрешни органи: 14 дни.

Мляко: 7 дни.

##### Кози:

Месо и вътрешни органи: 14 дни.

Мляко: 7 дни.

### Етикет:

|                         |
|-------------------------|
| <b>8. КАРЕНТЕН СРОК</b> |
|-------------------------|

##### Говеда:

Месо и вътрешни органи: 13 дни.

Мляко: 108 часа (4,5 дни).

##### Овце:

Месо и вътрешни органи: 14 дни.

Мляко: 7 дни.

##### Кози:

Месо и вътрешни органи: 14 дни.

Мляко: 7 дни.

## **Листовка:**

### **10.     КАРЕНТЕН СРОК**

#### Говеда:

Месо и вътрешни органи: 13 дни.

Мляко: 108 часа (4,5 дни).

#### Овце:

Месо и вътрешни органи: 14 дни.

Мляко: 7 дни.

#### Кози:

Месо и вътрешни органи: 14 дни.

Мляко: 7 дни.