

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelform, styrke, måldyrearter, administrationsvej og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Østrig	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral
Belgien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral
Belgien	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Belgien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral
Bulgarien	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får, geder	Oral
Bulgarien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral
Bulgarien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral
Kroatien	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspenzija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Danmark	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Frankrig	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Frankrig	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Frankrig	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Frankrig	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVALE POUR BOVINS	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral
Tyskland	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Ungarn	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Irland	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Irland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral
Irland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral
Irland	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Italien	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Italien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral
Norge	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Polen	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Portugal	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Rumænien	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Slovenien	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Slovenien	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke Drench 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Spanien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral
Spanien	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke drench 34 mg/ml suspensión oral para bovino y ovino	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Nederlandene	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Nederlandene	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Nederlandene	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Det Forenede Kongerige	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Det Forenede Kongerige	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral
Det Forenede Kongerige	Merial Animal Health Limited, PO Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow Essex CM19 5TG United Kingdom	Distocur 34 mg/ml Oral Suspension for cattle and sheep	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral
Det Forenede Kongerige	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Det Forenede Kongerige	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle and Sheep	Oxyclozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Zanil og relaterede navne samt tilsvarende generiske lægemidler (se bilag I)

1. Indledning

Veterinærlægemidlerne Zanil og relaterede navne samt tilsvarende generiske lægemidler er orale suspensioner, som indeholder 34 mg oxyclozanid pr. ml. Oxyclozanid er et anthelmintikum af salicylanilidgruppen, der anvendes til behandling af fasciolose hos kvæg, får og geder samt til elimination af ægbærende bændelormssegmenter (*Moniezia* spp).

Fasciola hepatica (almindeligt navn: leverikte) er årsag til fasciolose (leverikteinfektion), der er en af de økonomisk mest betydningsfulde helmintsygdomme i dyrebesætninger på verdensplan. Både de umodne og modne ikter er skadelige for måldyrearterne. Kontrol med leverikten opnås hovedsagelig ved behandling med iktedræbende veterinærlægemidler i kombination med passende opdrætspraksis (f.eks. undgåelse af græsning på lavtliggende områder eller våde græsgange nær damme og vandløb).

Den anbefalede dosis til kvæg er 10 mg oxyclozanid pr. kg kropsvægt (svarende til 3 ml lægemiddel pr. 10 kg kropsvægt) med en maksimal dosis på 3,5 g oxyclozanid pr. dyr (svarende til 105 ml lægemiddel pr. dyr). Den anbefalede dosis til får og geder er 15 mg oxyclozanid pr. kg kropsvægt (svarende til 4,4 ml lægemiddel pr. 10 kg kropsvægt) med en maksimal dosis på 0,68 g oxyclozanid pr. dyr (svarende til 20 ml lægemiddel pr. dyr).

Det europæiske referencelægemiddel er Zanil, der har været tilladt i årtier i flere medlemsstater i Den Europæiske Union. Frankrig bemærkede, at medlemsstaterne i hele EU/EØS har fastlagt forskellige tilbageholdelsestider for mælk, kød og slagteaffald fra kvæg og får, der behandles med Zanil og relaterede navne samt tilsvarende generiske lægemidler. F.eks. går de godkendte tilbageholdelsestider for kød og slagteaffald fra kvæg fra 10 dage til 28 dage, mens de for mælk fra kvæg går fra nul timer til 108 timer. For kød og slagteaffald fra får går de fra 14 dage til 28 dage, og for fåremælk går de fra "må ikke anvendes til får, der producerer mælk til menneskeligt konsum" og til 7 dage. For kød og slagteaffald fra geder er tilbageholdelsestiden 14 dage, og den er nul dage for gedemælk.

I betragtning af at Zanil administreres oralt, og eftersom det forudsættes, at bioækvivalensen mellem Zanil og de tilsvarende generiske lægemidler er anerkendt, var Frankrig af den opfattelse, at det af hensyn til forbrugersikkerheden er nødvendigt at foretage en gennemgang af tilstrækkeligheden af tilbageholdelsestiderne for kvæg, får og geder, og indbragte sagen for Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP).

Den 1. september 2016 indledte Frankrig derfor en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 35 i direktiv 2001/82/EF for veterinærlægemidlerne Zanil og relaterede navne samt tilsvarende generiske lægemidler. CVMP blev anmodet om at gennemgå alle tilgængelige restkoncentrationsdata og anbefale tilbageholdelsestider for mælk, kød og slagteaffald fra kvæg, får og geder behandlet med lægemidlerne.

2. Diskussion af de foreliggende data

Nedbrydning af restkoncentrationer i kød og slagteaffald fra kvæg

Der blev fremsendt en undersøgelse i overensstemmelse med GLP af nedbrydningen af restkoncentrationer hos kvæg, foretaget med veterinærlægemidlet Zanil Fluke Drench i den anbefalede dosis (10 mg oxyclozanid pr. kg kropsvægt). Undersøgelsen blev foretaget i 2000 med 16 behandlede

dyr (8 hanner og 8 hunner) og en kontrolgruppe, der bestod af fire ubehandlede dyr pr. gruppe (to hanner og to hunner).

Fire behandlede dyr (to af hvert køn) blev slagtet 2, 4, 7 og 10 dage efter administration. De ubehandlede kontroldyr (et af hvert køn) blev slagtet efter 2 og 10 dage.

Vævsprøver blev analyseret ved hjælp af en HPLC-MS/MS-analysemetode. Restkoncentrationen af oxyclozanid i lever, nyrer og muskler lå under de respektive maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL) 7 dage efter administration, mens restkoncentrationerne i fedt lå et godt stykke under MRL 10 dage efter administration.

Før den statistiske analyse blev foretaget, korrigerede CVMP de rå restkoncentrationer af oxyclozanid rapporteret i undersøgelsen med enkeltbatchnøjagtighed i stedet for nøjagtigheden fra dag til dag, som blev vurderet i valideringsundersøgelsen, eftersom disse enkeltbatchnøjagtigheder afviger betydeligt fra nøjagtigheden fra dag til dag. Genberegnete fedtdata (2, 4 og 7 dage efter administration) blev analyseret ved hjælp af EMA's statistiske software (WT 1.4). Antagelserne af log-linearitet, varianshomogenitet og normalitet for restkoncentrationerne blev bekræftet, og en tilbageholdelsestid på 12,78 dage blev beregnet.

På baggrund af resultaterne af denne undersøgelse var udvalget således af den opfattelse, at en sikker tilbageholdelsestid på 13 dage for kød og slagteaffald fra kvæg kan anbefales.

Ansøgerne/indehaverne af markedsføringstilladelse fremlagde ingen andre restkoncentrationsdata for kød og slagteaffald fra kvæg.

Nedbrydning af restkoncentrationer i kød og slagteaffald fra får

Der blev fremsendt en undersøgelse i overensstemmelse med GLP af nedbrydningen af restkoncentrationer hos får, foretaget med veterinærlægemidlet Nilzan Drench Plus, som er et kombinationslægemiddel, der indeholder oxyclozanid (3,1 % w/v) og levamisol (1,5 % w/v). Lægemidlet Nilzan Drench Plus blev administreret oralt til får i den anbefalede enkelt dosis på 15 mg oxyclozanid pr. kg kropsvægt og 7,5 mg levamisol pr. kg kropsvægt. Undersøgelsen blev foretaget i 2000 med 16 behandlede dyr (8 hanner og 8 hunner) og en kontrolgruppe, der bestod af fire ubehandlede dyr (to hanner og to hunner).

Fire behandlede dyr (to af hvert køn) blev slagtet 5, 10, 15 og 21 dage efter administration. De ubehandlede kontroldyr (et af hvert køn) blev slagtet efter 5 og 21 dage.

Vævsprøver blev analyseret ved hjælp af en HPLC-MS/MS-analysemetode. Restkoncentrationen af oxyclozanid i lever, nyrer, muskler og fedt lå under de respektive maksimalgrænseværdier og den nedre kvantificeringsgrænse 10 og 15 dage efter administration.

Restkoncentrationerne lå også under maksimalgrænseværdierne (og den nedre kvantificeringsgrænse) i lever, nyrer og muskler på dag 21. Alle fedtprøver fra de fire behandlede dyr og et af kontroldyrene, der blev slagtet på dag 21, indeholdt dog sporbare niveauer af oxyclozanid med højere værdier end i fedtprøverne fra dag 5, 10 og 15. Prøver fra tre af de fire behandlede dyr lå over kvantificeringsgrænsen (en af prøverne lå over MRL for fedt (20 µg/kg)), og prøven fra et af kontroldyrene lå også over MRL.

Restkoncentrationerne på dag 21 blev betragtet som afvigende værdier og blev ikke medtaget i analysen. Det blev bemærket, at en undersøgelse af radioaktivt mærket ¹⁴C-oxyclozanid, som er omhandlet i punkt 25 i CVMP's europæiske offentlige MRL-vurderingsrapport (EPMAR) for oxyclozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL)¹, indikerer, at alle totale ¹⁴C-oxyclozanid-restkoncentrationer lå under MRL efter 14 dage, og at de ikke steg efterfølgende. På denne baggrund, og i betragtning af at man i

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

undersøgelsen af kombinationslægemidlet Nilzan Drench Plus også målte restkoncentrationerne i den ubehandlede kontrolgruppe, blev de resultater, der blev observeret i undersøgelsen af Nilzan Drench Plus på dag 21, betragtet som afvigende værdier og blev ikke medtaget i analysen.

I lyset af de mangler, der blev bemærket i undersøgelsen af Nilzan Drench Plus, nemlig at det anvendte lægemiddel var et kombinationslægemiddel (oxyclozanid og levamisol) i stedet for monokomponentlægemidlet Zaniol (oxyclozanid), og at der blev opnået unormale resultater på dag 21, blev anvendelsen af en tilstrækkelig sikkerhedsfaktor på mindst 30 % anset for passende ved udledningen af tilbageholdelsestiden. På baggrund af denne undersøgelse, hvor restkoncentrationer i alle væv lå under MRL på dag 10, og på baggrund af de data, der er rapporteret i CVMP's EPMAR for oxyclozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL), hvor de totale restkoncentrationer lå under MRL i alle væv på dag 14, fastlægges der en tilbageholdelsestid på 14 dage.

En tilbageholdelsestid på 14 dage underbygges også af, at det samme tal kan opnås ved at ekstrapolere fra den anbefalede tilbageholdelsestid for kvæg, hvor oxyclozanids halveringstid i fedt tages i betragtning. Denne halveringstid blev beregnet til ca. 1,1 dage baseret på hovedundersøgelsen hos kvæg (rapporteret ovenfor). Da dosisøgningen mellem kvæg og får/geder er mindre end det dobbelte, skal der tilføjes en halveringstid (dvs. ca. 1 dag) til tilbageholdelsestiden for kød og slagteaffald fra kvæg (13 dage) for at kompensere for dosisforskellen. Det blev fastslået, at ekstrapolering fra en hovedart til en anden ikke er omhandlet i de aktuelle CVMP-retningslinjer, at der ikke foreligger nogen artsspecifik halveringstid for fårefedt, og at halveringstiden i kvægfedt var beregnet ud fra et begrænset antal datapunkter.

På baggrund af restkoncentrationsundersøgelsen med kombinationslægemidlet Nilzan Drench Plus, i betragtning af de restkoncentrationsresultater, der er medtaget i CVMP's EPMAR for oxyclozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL), og under hensyntagen til den anbefalede tilbageholdelsestid for kvæg og den estimerede halveringstid i fedt anbefales der således en tilbageholdelsestid på 14 dage for kød og slagteaffald fra får.

Ansøgerne/indehaverne af markedsføringstilladelse fremlagde ingen andre restkoncentrationsdata for kød og slagteaffald fra får.

Restkoncentrationsdata for kød og slagteaffald fra geder

Ansøgerne/indehaverne af markedsføringstilladelse fremlagde ingen restkoncentrationsdata for kød og slagteaffald fra geder.

I mangel af artsspecifikke data blev CVMP enig om at anbefale anvendelse af den foreslåede tilbageholdelsestid for kød og slagteaffald fra får for geder, eftersom dosisregimet (15 mg oxyclozanid pr. kg kropsvægt) er det samme for begge arter og, som det fremgår af punkt 29 i CVMP's EPMAR for oxyclozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL), farmakokinetikken for oxyclozanid anses for at være den samme for får og geder.

På baggrund af de farmakokinetiske ligheder mellem får og andre drøvtyggere kan den anbefalede tilbageholdelsestid på 14 dage for kød og slagteaffald fra får således også anvendes for kød og slagteaffald fra geder. Dette anses for at være en pragmatisk tilgang, som er passende i forbindelse med denne indbringelse.

Restkoncentrationsdata for mælk fra kvæg

Der blev fremsendt to undersøgelser i overensstemmelse med GLP af nedbrydningen af restkoncentrationer hos kvæg.

Den første undersøgelse blev foretaget i 2000 med veterinærlægemidlet Zaniol Fluke Drench i den anbefalede maksimale enkeltdosis på 105 ml lægemiddel pr. dyr og i henhold til VICH-retningslinje

48². De 25 køer, som undersøgelsen omfattede, befandt sig på forskellige laktationsstadier og gav et lavt til højt mælkeudbytte. Restkoncentrationer i mælk blev analyseret ved hjælp af en HPLC-MS/MS-analysemetode før behandlingen og i 12-timers intervaller op til 168 timer efter administration. Ingen af køerne i grupperne med et middelhøjt eller højt mælkeudbytte havde nogen prøver med restkoncentrationer, der lå over MRL (10 µg/kg).

I gruppen med lavt mælkeudbytte havde 3 ud af 9 køer restkoncentrationer, der lå over MRL. Hos disse 3 køer var maksimalgrænseværdierne 11,4, 20,26 og 23,2 µg/kg 24 og 48 timer efter administration, og restkoncentrationerne faldt til under MRL ved den 6., 7. eller 8. malkning efter administration, selv om den sidste prøve havde en værdi på 10,09 µg/kg, hvilket er tæt på MRL (som ligger på 10 µg/kg) ved den 8. malkning efter administration.

Ingen af de statistiske metoder, der er nævnt i CVMP's vejledningsnotat om bestemmelsen af tilbageholdelsestider for mælk (EMA/CVMP/473/98)³, kunne anvendes, eftersom kravene beskrevet i vejledningsnotatet ikke var opfyldt. Dette var også tilfældet, da rådataene blev korigeret for at tage højde for dataene for enkeltbatchnøjagtigheden (som viste sig at afvige betydeligt fra nøjagtigheden fra dag til dag). Derfor blev den alternative metode i henhold til CVMP's vejledningsnotat om tilgangen til harmonisering af tilbageholdelsestiderne (EMA/CVMP/036/95)⁴ fulgt.

Det første tidspunkt, hvor alle restkoncentrationer i mælk lå under MRL, var 108 timer. CVMP var af den opfattelse, at dette tal var det værst tænkelige scenario, eftersom det stammede fra en gruppe dyr, der omfattede køer med lavt mælkeudbytte, og at tilføjes af en sikkerhedsmargin derfor ikke var nødvendig. CVMP var således af den opfattelse, at man ud fra denne undersøgelse kunne udlede en sikker tilbageholdelsestid på 108 timer (4,5 dage) for mælk fra kvæg.

Den anden undersøgelse blev foretaget i 2013 med et generisk lægemiddel, der indeholdt oxyclozanid 34 mg/ml (markedsført under navnene Chanil 34 mg/ml oral suspension til kvæg og Rumenil 34 mg/ml oral suspension til kvæg). Lægemidlet blev administreret til 22 køer i den anbefalede maksimale enkeltdosis på 105 ml lægemiddel pr. dyr og i henhold til VICH-retningslinje 48. Restkoncentrationer i mælk blev analyseret ved hjælp af en HPLC-MS/MS-analysemetode før behandlingen og i 12-timers intervaller op til 72 timer efter administration. Efter behandlingen lå restkoncentrationerne af oxyclozanid i mælk under MRL ved alle malkninger. De højeste restkoncentrationer (2 µg/kg, dvs. 1/5 af MRL) blev observeret hos én ko ved anden malkning.

Ingen af de statistiske metoder, der er beskrevet i CVMP's vejledningsnotat om bestemmelsen af tilbageholdelsestider for mælk (EMA/CVMP/473/98), blev anset for at være velegnede til dataanalysen som følge af det store antal restkoncentrationer, der lå under LOQ. Ved hjælp af den alternative metode kunne en tilbageholdelsestid på nul timer udledes ud fra resultaterne af denne undersøgelse, hvor der blev taget mælkeprøver hver 12. time, og hvor restkoncentrationerne var under MRL selv på det første tidspunkt.

Ansøgerne/indehaverne af markedsføringstilladelse fremlagde ingen andre restkoncentrationsdata for mælk fra kvæg. Selv om disse veterinærlægemidler (referencelægemidlet Zaniil og de generiske lægemidler Chanil/Rumenil) er bioækvivalente orale suspensioner og burde have samme tilbageholdelsestider, førte de to restkoncentrationsundersøgelser til væsentligt forskellige tilbageholdelsestider.

På baggrund af de foreliggende restkoncentrationsdata var CVMP af den opfattelse, at restkoncentrationer af oxyclozanid er højere i køer med et lavt mælkeudbytte, og at det daglige mælkeudbytte har større indflydelse på restkoncentrationer i mælken end dyrenes kropsvægt. I den

² 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](#)

³ CVMP note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/98) - [link](#)

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

første undersøgelse blev der anvendt køer med et meget lavt mælkeudbytte (11-14 l/dag), mens det laveste mælkeudbytte i den anden undersøgelse var 16,8 l/dag pr. dyr. CVMP konkluderede, at det er nødvendigt at tage højde for det værst tænkelige scenario ved fastlæggelsen af tilbageholdelsestiden, dvs. at restkoncentrationerne hos dyr med et lavt mælkeudbytte bør tages i betragtning. Udvalget var derfor af den opfattelse, at man ud fra de foreliggende data kunne udlede en sikker tilbageholdelsestid på 108 timer (4,5 dage) for mælk fra kvæg.

Restkoncentrationsdata for mælk fra får og geder

Ansøgerne/indehaverne af markedsføringstilladelse fremlagde ingen restkoncentrationsdata for mælk fra får og geder.

For at bevare lægemidlets tilgængelighed anvendte CVMP en pragmatisk tilgang og accepterede en ekstrapolering af tilbageholdelsestiden for mælk fra kvæg til mælk fra får og geder, selv om dosis for får og geder (15 mg oxyclozanid pr. kg kropsvægt) er højere end dosis for kvæg (10 mg oxyclozanid pr. kg kropsvægt). I henhold til CVMP's EPMAR for oxyclozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL) er de farmakokinetiske data og restkoncentrationsdataene ikke signifikant forskellige for kvæg, får og geder.

For at afbøde den usikkerhed, der skyldes dosisforskellen mellem dyrearterne samt et andet mælkeudbytte og andre fedtkoncentrationer i mælk fra får og geder end i mælk fra kvæg, anbefaler CVMP brugen af en sikkerhedsfaktor på 1,5 sammenlignet med den anbefalede tilbageholdelsestid for mælk fra kvæg (108 timer eller 4,5 dage), hvilket resulterer i en tilbageholdelsestid på 7 dage for mælk fra får og geder.

3. Vurdering af benefit / risk-forholdet

Indledning

CVMP blev anmodet om at gennemgå alle tilgængelige restkoncentrationsdata for veterinærlægemidlet Zanil og relaterede navne samt tilsvarende generiske lægemidler og om at anbefale tilbageholdelsestider for mælk, kød og slagteaffald fra kvæg, får og geder behandlet med lægemidlet.

Vurdering af fordele

Selv om lægemidlets virkning hos kvæg, får og geder ikke specifikt er blevet vurderet i forbindelse med denne indbringelse, anses de vurderede lægemidler for at være effektive til behandling og kontrol af fasciolose forårsaget af voksne ikter (*Fasciola* spp.). Den anbefalede dosis er 10 mg oxyclozanid pr. kg kropsvægt for kvæg og 15 mg oxyclozanid pr. kg kropsvægt for får og geder.

Risikovurdering

Kvalitet, sikkerhed for måldyrearterne, brugersikkerhed, miljørisiko og parasitresistens for Zaniil og relaterede navne samt tilsvarende generiske lægemidler er ikke blevet vurderet i denne indbringelsesprocedure.

Der blev identificeret en risiko for restkoncentrationer, som overstiger MRL efter nogle af de godkendte tilbageholdelsestider, på baggrund af de fremsendte restkoncentrationsdata for mælk, kød og slagteaffald. Når lægemidlerne administreres i de anbefalede doser, underbyggede de foreliggende data:

- en tilbageholdelsestid på 13 dage for kød og slagteaffald fra kvæg
- en tilbageholdelsestid på 108 timer for (4,5 dage) for mælk fra kvæg
- en tilbageholdelsestid på 14 dage for kød og slagteaffald fra får og geder
- en tilbageholdelsestid på 7 dage for mælk fra får og geder.

Disse tilbageholdelsestider betragtes som tilstrækkelige til at sikre forbrugersikkerheden.

Risikostyring eller risikoreducerende foranstaltninger

CVMP var af den opfattelse, at tilbageholdelsestiderne for mælk, kød og slagteaffald fra kvæg, får og geder behandlet med lægemidlerne bør ændres som foreslået for at garantere forbrugersikkerheden.

Vurdering og konklusioner om benefit/risk-forholdet

Efter at have taget begrundelserne for indbringelsen og de foreliggende data i betragtning konkluderede CVMP, at tilbageholdelsestiderne for mælk, kød og slagteaffald fra kvæg, får og geder behandlet med lægemidlerne bør ændres i henhold til anbefalingerne for at garantere forbrugersikkerheden.

Det overordnede benefit/risk-forhold for veterinærlægemidlerne Zanil og relaterede navne samt tilsvarende generiske lægemidler forbliver således positivt under forudsætning af de anbefalede ændringer i produktinformationen (se bilag III).

Begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Ud fra følgende betragtninger:

- på baggrund af de foreliggende restkoncentrationsdata var CVMP af den opfattelse, at tilbageholdelsestiderne for mælk, kød og slagteaffald fra kvæg, får og geder behandlet med lægemidlerne bør ændres for at garantere forbrugersikkerheden
- CVMP fandt, at det overordnede benefit/risk-forhold fortsat er positivt for de lægemidler, der er omfattet af denne indbringelse, forudsat at der foretages ændringer i produktinformationen

anbefalede CVMP ændring af markedsføringstilladelserne for veterinærlægemidlerne Zanil og relaterede navne samt tilsvarende generiske lægemidler (se bilag I), idet produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne ændres i henhold til de anbefalede ændringer af produktinformationen, der fremgår af bilag III.

Bilag III

Ændringer i de relevante punkter i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Når kvæg, får og/eller geder allerede er godkendt som måldyrearter, anvendes nedenstående ordlyd for de pågældende arter:

Produktresumé

4.11 Tilbageholdelsestid

Kvæg:

Kød og slagteaffald: 13 dage.

Mælk: 108 timer (4,5 dage).

Får:

Kød og slagteaffald: 14 dage.

Mælk: 7 dage.

Geder:

Kød og slagteaffald: 14 dage.

Mælk: 7 dage.

Etikettering:

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Kvæg:

Kød og slagteaffald: 13 dage.

Mælk: 108 timer (4,5 dage).

Får:

Kød og slagteaffald: 14 dage.

Mælk: 7 dage.

Geder:

Kød og slagteaffald: 14 dage.

Mælk: 7 dage.

Indlægsseddel:

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Kvæg:

Kød og slagteaffald: 13 dage.

Mælk: 108 timer (4,5 dage).

Får:

Kød og slagteaffald: 14 dage.

Mælk: 7 dage.

Geder:

Kød og slagteaffald: 14 dage.

Mælk: 7 dage.