

## **Anhang I**

**Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen,  
Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Arten der  
Anwendung und Antragsteller/Inhaber der Genehmigungen  
für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten**

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Österreich	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben
Belgien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben
Belgien	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Belgien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben
Bulgarien	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe, Ziegen	Zum Eingeben
Bulgarien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben
Bulgarien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben
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	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Dänemark	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Frankreich	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Frankreich	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Frankreich	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Frankreich	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVABLE POUR BOVINS	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben
Deutschland	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Ungarn	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Irland	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Irland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben
Irland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben
Irland	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Italien	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Italien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben
Norwegen	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Polen	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Portugal	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Rumänien	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Slowenien	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Slowenien	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	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Spanien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben
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	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Niederlande	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben
Niederlande	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Niederlande	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Vereinigtes Königreich	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Vereinigtes Königreich	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben
Vereinigtes Königreich	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	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben
Vereinigtes Königreich	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanid	34 mg/ml	Suspension zum Eingeben	Rinder	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Vereinigtes Königreich	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	Suspension zum Eingeben	Rinder, Schafe	Zum Eingeben

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die  
Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des  
Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage**

# Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Zanil und zugehörigen Bezeichnungen und deren Generika (siehe Anhang I)

## 1. Einleitung

Die Tierarzneimittel Zanil and zugehörige Bezeichnungen und deren Generika sind Suspensionen zum Eingeben, die 34 mg Oxyclozanid pro ml enthalten. Oxyclozanid ist ein Anthelminthikum der Salicylanilid-Klasse, das zur Behandlung von Fasciolose bei Rindern, Schafen und Ziegen sowie zur Beseitigung von graviden Bandwurmgliedern (*Moniezia* spp) angewendet wird.

*Fasciola hepatica* (gebräuchlicher Name: Großer Leberegel), ist der Erreger der Fasciolose, eine der weltweit wirtschaftlich belastendsten Wurmerkrankungen für den Viehbestand. Sowohl die Larven als auch die erwachsenen Egel sind für die Zieltierarten schädlich. Eine Kontrolle der Leberegel erfolgt in erster Linie durch die Behandlung mit Tierarzneimitteln, die Wirkstoffe mit flukiziden Eigenschaften enthalten, und wird auch durch geeignete Haltungsmaßnahmen unterstützt (z. B. das Meiden tiefergelegener Weiden oder nasser Weiden in der Nähe von Teichen und Flüssen).

Bei Rindern beträgt die empfohlene Dosis 10 mg Oxyclozanid pro kg Körpergewicht (entspricht 3 ml des Präparats je 10 kg Körpergewicht) mit einer maximalen Dosis von 3,5 g Oxyclozanid pro Tier (entspricht 105 ml des Präparats pro Tier). Bei Schafen beträgt die empfohlene Dosis 15 mg Oxyclozanid pro kg Körpergewicht (entspricht 4,4 ml des Präparats je 10 kg Körpergewicht) mit einer maximalen Dosis von 0,68 g Oxyclozanid pro Tier (entspricht 20 ml des Präparats pro Tier).

Das europäische Referenzprodukt ist Zanil, das seit Jahrzehnten in mehreren Mitgliedstaaten der Europäischen Union zugelassen ist. Frankreich wies darauf hin, dass die Mitgliedsstaaten der EU/EWR für Zanil und die zugehörigen Bezeichnungen und deren Generika verschiedene Wartezeiten für Milch, Fleisch und Innereien der behandelten Rinder und Schafe festgelegt haben. Für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Rindern zum Beispiel lagen die genehmigten Wartezeiten zwischen 10 und 28 Tagen; für Kuhmilch zwischen 0 Stunden und 108 Stunden; für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Schafen zwischen 14 und 28 Tagen; für Schafsmilch von „nicht bei Schafen verwenden, deren Milch dem menschlichen Verzehr dient“ bis zu 7 Tagen. Für Ziegen beträgt die Wartezeit für Fleisch 14 Tage und die Wartezeit für Milch beträgt 0 Tage.

In Anbetracht der Tatsache, dass Zanil oral verabreicht wird und wenn angenommen wird, dass die Bioäquivalenz zwischen Zanil und seinen Generika akzeptiert wird, ist Frankreich der Ansicht, dass es im Interesse der Verbrauchersicherheit liegt, die Angemessenheit der Wartezeiten für Rinder, Schafe und Ziegen zu überprüfen und die Angelegenheit an den Ausschuss für Tierarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, CVMP) zu verweisen.

Daher hat Frankreich am 1. September 2016 ein Verfahren nach Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für die Tierarzneimittel Zanil und zugehörige Bezeichnungen sowie deren Generika eingeleitet. Der CVMP wurde gebeten, alle verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen zu prüfen und Wartezeiten für von behandelten Rindern, Schafen und Ziegen stammende(s) Milch, Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse zu empfehlen.

## 2. Erörterung der verfügbaren Daten

### Daten zum Abbau von Rückständen in Fleisch und Schlachtnebenerzeugnissen von Rindern

Eine GLP-konforme Studie zum Abbau von Rückständen bei Rindern wurde mit dem Tierarzneimittel „Zanil Fluke Drench“ in der empfohlenen Dosis (10 mg Oxyclozanid pro kg Körpergewicht)

durchgeführt. Die Studie wurde im Jahr 2000 mit sechzehn behandelten Tieren (8 Bullen und 8 Kühen) und einer Kontrollgruppe bestehend aus vier unbehandelten Tieren pro Gruppe (zwei Bullen und zwei Kühen) durchgeführt.

Vier behandelte Tiere (zwei von jedem Geschlecht) wurden 2, 4, 7 und 10 Tage nach der Verabreichung geschlachtet. Die unbehandelten Kontrolltiere (ein Tier jeden Geschlechts) wurden nach 2 und 10 Tagen geschlachtet.

Die Gewebeproben wurden unter Verwendung einer HPLC-MS-/MS-Analysemethode analysiert. Die Konzentration von Oxyclozanidrückständen in Leber, Nieren und Muskeln lag 7 Tage nach der Verabreichung unter den Rückstandshöchstmengen (maximum residue limits, MRL) für Tierarzneimittel, während die Rückstände im Fett 10 Tage nach der Verabreichung erheblich unter der MRL lagen.

Vor der Durchführung der statistischen Analyse korrigierte der CVMP die Rohdaten der Oxyclozanidrückstandskonzentrationen, die in der Studie berichtet wurden, mit der Präzision zwischen verschiedenen Probenchargen (single-batch accuracy) anstatt zwischen verschiedenen Tagen (inter-day accuracy), die in der Validierungsstudie beurteilt wurden, da die Präzisionen zwischen den einzelnen Probenchargen erheblich von der Präzision zwischen den einzelnen Tagen abweichen. Die Neuberechneten Fettdaten (2, 4 und 7 Tage nach der Verabreichung) wurden mit statistischer Software der EMA analysiert (WT 1.4). Die Annahmen der Log-Linearität, Homogenität der Varianzen und der Normalität der Rückstände wurden bestätigt und eine Wartezeit von 12,78 Tagen wurde berechnet.

Daher vertrat der Ausschuss die Auffassung, dass auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie eine sichere Wartezeit von 13 Tagen für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Rindern empfohlen werden kann.

Keine sonstigen Daten zum Abbau von Rückständen in Fleisch und Schlachtnebenerzeugnissen von Rindern wurden von den Antragstellern/Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt.

#### **Daten zum Abbau von Rückständen in Fleisch und Schlachtnebenerzeugnissen von Schafen**

Eine GLP-konforme Studie zum Abbau von Rückständen bei Schafen wurde vorgelegt, sie wurde mit dem Tierarzneimittel „Nilzan Drench Plus“ durchgeführt, ein Kombinationspräparat, das Oxyclozanid (3,1 % w/v) und Levamisol (1,5 % w/v) enthält. Das Präparat „Nilzan Drench Plus“ wurde Schafen mit der empfohlenen Einzeldosis von 15 mg/kg Körpergewicht Oxyclozanid und 7,5 mg/kg Körpergewicht Levamisol oral verabreicht. Die Studie wurde im Jahr 2000 mit sechzehn behandelten Tieren (8 Böcken und 8 Schafen) und einer Kontrollgruppe bestehend aus vier unbehandelten Tieren (zwei Böcken und zwei Schafen) durchgeführt.

Vier behandelte Tiere (zwei jeden Geschlechts) wurden 5, 10, 15 und 21 Tage nach der Verabreichung geschlachtet. Die unbehandelten Kontrolltiere (ein Tier jeden Geschlechts) wurden nach 5 und 21 Tagen geschlachtet.

Die Gewebeproben wurden unter Verwendung einer HPLC-MS-/MS-Analysemethode analysiert. Die Konzentration von Oxyclozanidrückständen in der Leber, in den Nieren, in Muskeln und Fett lag 10 und 15 Tage nach der Verabreichung unter den jeweiligen MRLs und unter der Bestimmungsgrenze (limit of quantification, LOQ).

Die Rückstandsmengen in der Leber, in den Nieren und Muskeln lagen an Tag 21 unter den MRLs (und Bestimmungsgrenzen). Allerdings wiesen alle Fettproben der vier behandelten Tiere und eine der Kontrolltiere, die an Tag 21 geschlachtet wurden, nachweisbare Mengen an Oxyclozanid mit höheren Werten auf als in den Fettproben der Tage 5, 10 und 15. Proben von drei der vier behandelten Tiere

lagen über der Bestimmungsgrenze (ein Tier lag oberhalb der MRL für Fett (20 µg/kg)), und die Probe von einem der Kontrolltiere lag auch über der MRL.

Die Rückstände am Tag 21 wurden als Ausreißer angesehen und von der Analyse ausgeschlossen. In einer Studie mit <sup>14</sup>C-markiertem Oxyclozanid, die in Absatz 25 des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (European Public Assessment Report, EPAR) für Oxyclozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL)<sup>1</sup> beschrieben wird, wird angegeben, dass alle Rückstände von <sup>14</sup>C-markiertem Oxyclozanid nach 14 Tagen unter der MRL lagen und danach nicht mehr angestiegen sind. Auf dieser Grundlage und angesichts der Tatsache, dass in der Studie mit dem Kombinationspräparat „Nilzan Drench Plus“ auch Rückstände in der unbehandelten Kontrollgruppe festgestellt wurden, wurden die Ergebnisse in der Studie mit „Nilzan Drench Plus“ an Tag 21 als Ausreißer betrachtet und von der Analyse ausgeschlossen.

Angesichts der Mängel der „Nilzan Drench Plus“-Studie, nämlich der Tatsache, dass das verwendete Präparat ein Kombinationspräparat (Oxyclozanid und Levamisol) und nicht das Monopräparat Zanil (Oxyclozanid) war und außerdem an Tag 21 abnormale Ergebnisse erhalten wurden, wurde die Anwendung eines ausreichenden Sicherheitsfaktors von mindestens 30 % als angemessen für die Festlegung der Wartezeit angesehen. Auf der Grundlage dieser Studie, in der die Rückstände in allen Gewebeproben am Tag 10 unter der MRL lagen, und den Daten, die in der CVMP-EPMAR für Oxyclozanid angegeben wurden (EMA/MRL/889/03-FINAL), in der die Gesamtrückstände in allen Gewebeproben am Tag 14 unter der MRL lagen, erhält man eine Wartezeit von 14 Tagen.

Eine Wartezeit von 14 Tagen wird auch dadurch unterstützt, dass die Extrapolation aus den Wartezeiten, die für Rinder empfohlen wird, wobei die Halbwertszeit von Oxyclozanid in Fett berücksichtigt wird, zum gleichen Ergebnis kommt. Diese Halbwertszeit wurde basierend auf der Pivot-Rinder-Studie (oben beschrieben) als etwa 1,1 Tage bestimmt. Weil die Dosis bei Rindern weniger als doppelt so hoch ist als bei Schafen/Ziegen, muss eine Halbwertszeit (*d.h.* ungefähr 1 Tag) der Wartezeit für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Rindern hinzugefügt werden (13 Tage), um den Dosisunterschied auszugleichen. Die Extrapolation von einer Haupttierart zu einer anderen wird in den derzeitigen CVMP-Richtlinien nicht diskutiert, es liegt keine artenspezifische Halbwertszeit für Schaffett vor und die Halbwertszeit im Rinderfett wurde auf der Grundlage einer begrenzten Anzahl von Datenpunkten berechnet.

Zusammenfassend wird auf der Grundlage der mit dem „Nilzan Drench Plus“-Kombinationspräparat durchgeführten Studie zum Abbau von Rückständen, unter Berücksichtigung der im CVMP EPMA für Oxyclozanid vorgelegten Ergebnisse für den Abbau von Rückständen (EMA/MRL/889/03-FINAL) und unter Berücksichtigung der empfohlenen Wartezeit bei Rindern und der geschätzten Halbwertszeit in Fett, Fleisch und in Schlachtnebenerzeugnissen von Schafen eine Wartezeit von 14 Tagen empfohlen.

Keine sonstigen Daten zum Abbau von Rückständen in Fleisch und Schlachtnebenerzeugnissen von Schafen wurden von den Antragstellern/Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt.

#### **Daten zum Abbau von Rückständen in Fleisch und Schlachtnebenerzeugnissen von Ziegen**

Keine sonstigen Daten zum Abbau von Rückständen in Fleisch und Schlachtnebenerzeugnissen von Ziegen wurden von den Antragstellern/Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt.

Da keine artenspezifischen Daten vorliegen, stimmte die CVMP zu, die Anwendung der empfohlenen Wartezeit für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse für Schafe auch für Ziegen anzuwenden, da das Dosierungsschema (15 mg Oxyclozanid pro kg Körpergewicht) bei beiden Arten übereinstimmt und,

---

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

wie in Abschnitt 29 des CVMP EPMAR für Oxyclozanid angegeben wird (EMEA/MRL/889/03-FINAL) wird die Pharmakokinetik von Oxyclozanid bei Schafen und Ziegen als ähnlich betrachtet.

Daher kann auf der Grundlage der pharmakokinetischen Ähnlichkeiten zwischen Schafen und anderen Wiederkäuern die Wartezeit von 14 Tagen, die für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Schafen empfohlen wird, auch für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Ziegen angewendet werden. Dies gilt als pragmatischer Ansatz, der in diesem Verfahren als angemessen erachtet wird.

### **Daten zum Abbau von Rückständen in Kuhmilch**

Zwei GLP-konforme Studien zum Abbau von Rückständen bei Rindern wurden vorgelegt.

Die erste Studie wurde im Jahr 2000 mit dem Tierarzneimittel „Zanil Fluke Drench“ mit der empfohlenen zulässigen maximalen Einzeldosis von 105 ml des Präparats pro Tier und in Übereinstimmung mit der VICH-Leitlinie 48<sup>2</sup> durchgeführt. Die 25 in die Studie aufgenommenen Kühe befanden sich in verschiedenen Stadien der Laktation mit niedriger bis hoher Milchleistung. Die Rückstände in der Milch wurden unter Verwendung einer HPLC-MS/MS-Analysemethode vor der Behandlung und in 12-stündigen Intervallen bis zu 168 Stunden nach der Verabreichung untersucht. Bei keiner der Kühe in den Gruppen mit mittlerer oder hoher Milchleistung wurden in den Proben Rückstandsmengen über der MRL (10 µg/kg) festgestellt.

In der Gruppe mit niedriger Milchleistung wurde bei 3 der 9 Kühe eine Rückstandsmenge über der MRL festgestellt. Bei diesen 3 Kühen betrug die Höchstwerte 24 und 48 Stunden nach der Verabreichung 11,4; 20,26 und 23,2 µg/kg und die Rückstandsmengen sanken bis zum 6., 7. oder 8. Melkgang nach der Verabreichung wieder unter die MRL, obwohl die letzte Probe, die einen Wert von 10,09 µg/kg aufwies, der MRL (von 10 µg/kg) beim 8. Melkgang nach der Verabreichung nahekam.

Keines der statistische Verfahren, die in der CVMP-Leitlinie zur Bestimmung der Wartezeiten für Milch (EMEA/CVMP/473/98)<sup>3</sup> beschrieben sind, konnte angewendet werden, da die in der Leitlinie beschriebenen Anforderungen nicht erfüllt waren. Dies war auch der Fall, wenn die Rohdaten korrigiert wurden, um die Präzisionsdaten der einzelnen Probenchargen zu berücksichtigen (die, wie wir gesehen haben, beträchtlich von der Präzision zwischen verschiedenen Tagen abwichen). Folglich wurde die alternative Methode gemäß der Leitlinie „Ansatz zur Harmonisierung der Wartezeiten“ des CVMP (EMEA/CVMP/036/95) verwendet<sup>4</sup>.

Der erste Zeitpunkt, an dem alle Rückstände in der Milch unter der MRL lagen, war nach 108 Stunden. Der CVMP betrachtet diese Zahl als Szenario des schlimmsten Falles, da sie von einer Gruppe von Tieren stammt, die Kühe mit geringer Milchleistung einschloss, und folglich war die Berücksichtigung einer Sicherheitsspanne in diesem Fall nicht erforderlich. Der CVMP gelangte daher zu der Ansicht, dass auf der Grundlage dieser Studie eine sichere Wartezeit von 108 Stunden (4,5 Tagen) für Kuhmilch abgeleitet werden kann.

Die zweite Studie wurde im Jahr 2013 mit einem Generikum durchgeführt, das Oxyclozanid 34 mg/ml enthält (unter dem Namen Chanil 34 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder und Rumenil 34 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder vermarktet). Dieses Präparat wurde 22 Kühen in der empfohlenen zulässigen maximalen Einzeldosis von 105 ml des Präparats pro Tier und gemäß der VICH-Leitlinie 48 verabreicht. Die Rückstände in der Milch wurden unter Verwendung einer HPLC-MS/MS-Analysemethode vor der Behandlung und in 12-stündigen Intervallen bis zu 72 Stunden nach der Verabreichung untersucht. Nach der Behandlung lagen die Oxyclozanidrückstände in der Milch bei

---

<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 (EMEA/CVMP/473/98) – [link](#)

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

allen Melkgängen unter der MRL. Die höchsten Rückstandsmengen (2 µg/kg d.h. 1/5 der MRL) wurden bei einer Kuh beim zweiten Melkgang beobachtet.

Keine der in den CVMP-Leitlinien beschriebenen statistischen Methoden wurde aufgrund der hohen Anzahl von Rückstandskonzentrationen unter der Bestimmungsgrenze (LOQ) für die Festlegung der Wartezeit für Milch (EMEA/CVMP/473/98) als geeignet angesehen. Unter Verwendung der alternativen Methode konnte eine Wartezeit von 0 Stunden auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie abgeleitet werden, da die Milchproben alle 12 Stunden entnommen wurden und die Rückstände sogar beim ersten Zeitpunkt unterhalb der MRL lagen.

Keine sonstigen Daten zum Abbau von Rückständen in Kuhmilch wurden von den Antragstellern/Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt. Während diese Tierarzneimittel (das Referenzprodukt Zanil und seine Generika Chanil/Rumenil) Suspensionen zum Eingeben und bioäquivalent sind und ähnliche Wartezeiten haben sollten, führen die beiden Studien zum Abbau von Rückständen zu beträchtlichen Unterschieden für die Wartezeiten.

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen betrachtete der CVMP, dass die Rückstandsmengen von Oxyclozanid bei Kühen mit einer niedrigen Milchleistung höher sind und dass die tägliche Milchleistung mehr Einfluss auf die Rückstandsmengen in der Milch hat als das Körpergewicht der Tiere. Bei der ersten Studie wurde eine Gruppe von Kühen mit sehr geringer Milchleistung verwendet (11 bis 14 l/Tag), wohingegen in der zweiten Studie die geringste Milchleistung 16,8 l/Tag/Tier betrug. Der CVMP kam zu dem Schluss, dass für die Festlegung der Wartezeit das Szenario des schlimmsten Falles berücksichtigt werden muss, d.h. die Rückstände in der Milch von Tieren mit geringer Milchleistung. Daher vertrat der Ausschuss die Auffassung, dass auf der Grundlage der verfügbaren Daten eine sichere Wartezeit von 108 Stunden (4,5 Tagen) für Kuhmilch abgeleitet werden kann.

#### **Daten zum Abbau von Rückständen in Schaf- und Ziegenmilch**

Keine Daten zum Abbau von Rückständen in Schaf- und Ziegenmilch wurden von den Antragstellern/Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt.

Im Hinblick auf die Erhaltung der Produktverfügbarkeit wendet der CVMP einen pragmatischen Ansatz an und akzeptierte die Extrapolation der Wartezeit für Milch von Rindern für Schafe und Ziegen, trotz der Tatsache, dass die Dosis für Schafe und Ziegen (15 mg Oxyclozanid pro kg Körpergewicht) höher als für Rinder ist (10 mg Oxyclozanid pro kg Körpergewicht). In Übereinstimmung mit dem CVMP-EPMAR für Oxyclozanid (EMEA/MRL/889/03-FINAL) weisen die Daten zur Pharmakokinetik und zum Abbau von Rückständen zwischen Rindern, Schafen und Ziegen keine erheblichen Unterschiede auf.

Zum Ausgleich der Folgen etwaiger Unsicherheiten aufgrund der Dosisunterschiede zwischen den Arten und der unterschiedlichen Milchleistung und Fettkonzentrationen in der Milch von Schafen und Ziegen im Vergleich zu Rindern empfiehlt der CVMP die Verwendung eines Sicherheitsfaktors von 1,5 gegenüber der empfohlenen Wartezeit für Kuhmilch (108 Stunden oder 4,5 Tage) was zu einer Wartezeit von 7 Tagen für Milch von Schafen und Ziegen führt.

### **3. Nutzen-Risiko-Bewertung**

#### **Einleitung**

Ziel des beim CVMP beantragten Verfahrens war, alle verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen für das Tierarzneimittel Zanil und die zugehörigen Bezeichnungen und deren Generika zu berücksichtigen sowie die empfohlenen Wartezeiten für Milch, Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von behandelten Rindern, Schafen und Ziegen zu prüfen.

## **Bewertung des Nutzens**

Die Wirksamkeit des Präparats bei Rindern, Schafen und Ziegen wurde in diesem Befassungsverfahren nicht gezielt untersucht, doch wird davon ausgegangen, dass die beurteilten Präparate für die Behandlung und Kontrolle von Fasciolose durch erwachsene Egel (*Fasciola* spp.) wirksam sind. Die empfohlenen Dosen betragen 10 mg Oxyclozanid pro kg Körpergewicht für Rinder und 15 mg Oxyclozanid pro kg Körpergewicht für Schafe und Ziegen.

## **Bewertung des Risikos**

Die Qualität, Sicherheit bei den Zieltierarten, Benutzersicherheit, das Umweltrisiko und die Resistenzen der Parasiten für Zanil und zugehörige Bezeichnungen und deren Generika wurden in diesem Befassungsverfahren nicht untersucht.

Ein Risiko für Rückstandsmengen, die die MRLs nach einigen der genehmigten Wartezeiten überschreiten, wurde auf der Grundlage der vorgelegten Daten zum Abbau von Rückständen in Milch, Fleisch und Schlachtnebenerzeugnissen festgestellt. Wenn die Präparate in den empfohlenen Dosen verabreicht werden, unterstützen die vorliegenden Daten:

- eine Wartezeit für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Rindern von 13 Tagen,
- eine Wartezeit für Kuhmilch von 108 Stunden (4,5 Tagen),
- eine Wartezeit für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Schafen und Ziegen von 14 Tagen,
- eine Wartezeit für Schaf- und Ziegenmilch von 7 Tagen,

Diese Wartezeiten gelten als ausreichend, um die Verbrauchersicherheit sicherzustellen.

## **Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominderung**

Der CVMP vertrat die Auffassung, dass die Wartezeiten für Milch, Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von behandelten Rindern, Schafen und Ziegen wie empfohlen verändert werden sollten, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

## **Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Unter Berücksichtigung der Gründe für die Einleitung des Verfahrens und der verfügbaren Daten vertrat der CVMP die Auffassung, dass die Wartezeiten für Milch, Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von behandelten Rindern, Schafen und Ziegen wie empfohlen verändert werden sollten, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Tierarzneimittel Zanil und zugehörige Bezeichnungen und deren Generika wurde vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen an der Produktinformation (siehe Anhang III) als positiv eingestuft.

## **Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Wartezeiten für Milch, Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von behandelten Rindern, Schafen und Ziegen wie empfohlen geändert werden sollten, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

- Der CVMP erachtet das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für die von diesem Verfahren betroffenen Tierarzneimittel vorbehaltlich der Änderungen an der Produktinformation insgesamt weiterhin als positiv.

Der CVMP empfahl Änderungen der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Tierarzneimittel Zanil und zugehörige Bezeichnungen und deren Generika (siehe Anhang I), um die Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilagen in Übereinstimmung mit den in Anhang III empfohlenen Änderungen der Produktinformationen zu ändern.

## Anhang III

### Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Fällen, in denen Rinder, Schafe und/oder Ziegen bereits als Zieltierarten genehmigt wurden, ist der nachstehende Wortlaut mit Bezug auf die jeweilige Tierart zu verwenden:

#### Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

##### 4.11 Wartezeit(en)

###### Rinder:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 13 Tage.

Milch: 108 Stunden (4,5 Tage).

###### Schafe:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 14 Tage.

Milch: 7 Tage.

###### Ziegen:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 14 Tage.

Milch: 7 Tage.

#### Etikettierung:

<b>8. WARTEZEIT</b>
---------------------

###### Rinder:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 13 Tage.

Milch: 108 Stunden (4,5 Tage).

###### Schafe:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 14 Tage.

Milch: 7 Tage.

###### Ziegen:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 14 Tage.

Milch: 7 Tage.

## **Packungsbeilage:**

### **10. WARTEZEIT**

#### Rinder:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 13 Tage.

Milch: 108 Stunden (4,5 Tage).

#### Schafe:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 14 Tage.

Milch: 7 Tage.

#### Ziegen:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 14 Tage.

Milch: 7 Tage.