

I lisa

**Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste,
loomaliikide, manustamisviiside ja müügiloa
taotlejate / hoidjate loetelu liikmesriikides**

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Austria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne
Belgia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Belgia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne
Bulgaaria	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad, kitsed	Suukaudne
Bulgaaria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Bulgaaria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne
Horvaatia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspensija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Taani	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Prantsusmaa	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Prantsusmaa	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Prantsusmaa	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Prantsusmaa	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVABLE POUR BOVINS	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne
Saksamaa	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Ungari	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne
Iirimaa	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Iirimaa	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne
Iirimaa	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Iirimaa	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Itaalia	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Itaalia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne
Norra	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Poola	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Portugal	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Rumeenia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne

ELi /EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Sloveenia	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspensija za govedo in ovce	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Sloveenia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke Drench 34 mg/ml peroralna suspensija za govedo in ovce	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Hispaania	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne
Hispaania	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	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Madalmaad	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne
Madalmaad	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Madalmaad	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Ühendkuningriik	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Ühendkuningriik	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne
Ühendkuningriik	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	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne
Ühendkuningriik	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja / hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Ühendkuningriik	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	Oksüklosaniid	34 mg/ml	Suukaudne suspensioon	Veised, lambad	Suukaudne

II lisa

**Teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte,
märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused**

Zanili ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Veterinaarravimid Zanil ja sarnased nimetused ning nende geneerilised ravimid on suukaudsed suspensioonid, mis sisaldavad 34 mg/ml oksüklosaniidi. Oksüklosaniid on salitsüülaniliidide klassi kuuluv antihelmintikum, mida kasutatakse fastsioliaasi (maksakaantõbi) raviks veistel, lammastel ja kitsedel ning ka paelussi mune kandvate lülide kõrvaldamiseks (*Moniezia* spp).

Harilik maksakaan ehk maksa-kakssuulane (*Fasciola hepatica*) põhjustab fastsioliaasi, mis on majanduslikult üks kõige olulisemaid kariloomade helmintiaase maailmas. Sihtliikidele on kahjulikud nii maksakaani vastsed kui ka täiskasvanud isendid. Maksakaanide tõrje toimub peamiselt flukitsiide sisaldavaid veterinaarravimeid ja asjakohaseid loomakasvatusmeetodeid kasutades (nt vältides loomade karjatamist madalal asetsevatel ja märgadel karjamaadel või tiikide ja ojade kallastel).

Veistel on soovitatav annus 10 mg oksüklosaniidi kehamassi kilogrammi kohta (vastab 3 ml ravimile 10 kg kehamassi kohta) ning maksimumannus 3,5 g oksüklosaniidi looma kohta (vastab 105 ml ravimile looma kohta). Lammastel ja kitsedel on soovitatav annus 15 mg oksüklosaniidi kehamassi kilogrammi kohta (vastab 4,4 ml ravimile 10 kg kehamassi kohta) ning maksimumannus 0,68 g oksüklosaniidi looma kohta (vastab 20 ml ravimile looma kohta).

Euroopa võrdlusravim on Zanil, millel on mitmes Euroopa Liidu liikmesriigis müügiluba olnud juba kümneid aastaid. Prantsusmaa juhtis tähelepanu, et Zanili ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite puhul on ELi/EMP liikmesriigid kehtestanud erinevad keeluajad ravitud veistelt ja lammastelt saadud piima, liha ja söödavate kudede suhtes. Näiteks ulatusid veiste liha ja söödavate kudede jaoks heaks kiidetud keeluajad 10 päevast 28 päevani; lehmapiima keeluajad nullist tunnist 108 tunnini; lammaste liha ja söödavate kudede keeluajad 14 päevast 28 päevani; lammaste piima keeluajad märkest „Mitte kasutada lammaste raviks, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks“ 7 päevani. Kitsede liha ja söödavate kudede keeluaeg on 14 päeva ja piima keeluaeg null päeva.

Võttes arvesse, et Zanili manustatakse suukaudselt, ning eeldades, et Zanili ja selle geneeriliste ravimite bioekvivalentsus kinnitatakse, oli Prantsusmaa arvamusel, et tarbijaohutuse huvides tuleb läbi vaadata veiste, lammaste ja kitsede keeluaegade kehtivus, ning tegi selles küsimuses esildise veterinaarravimite komiteele.

Seetõttu algatas Prantsusmaa 1. septembril 2016 veterinaarravimi Zanil ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite suhtes direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 kohase menetluse.

Veterinaarravimite komiteel paluti läbi vaadata kõik olemasolevad ravimijääkide kadumise andmed ning soovitada ravitud veiste, lammaste ja kitsede piima, liha ja söödavate kudede keeluajad.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Jääkide kadumine veiselihases ja söödavates kudedes

Esitati andmed heale laboritavale vastavast ravimijääkide kadumise uuringust veistel; uuringus kasutati veterinaarravimit Zanil Fluke Drench soovitatavas annuses (10 mg oksüklosaniidi kehamassi kilogrammi kohta). Uuring toimus 2000. aastal ning selles uuriti 16 ravitud looma (kaheksa isaslooma ja kaheksa emaslooma) ja nelja looma, kes ei saanud ravi (kaks isaslooma ja kaks emaslooma; kontrollrühm).

2., 4., 7. ja 10. päeval pärast ravimi manustamist tapeti neli ravi saanud looma (mõlemast soost kaks). Ravimata kontrollrühma loomad tapeti 2. ja 10. päeval (mõlemast soost üks).

Koeproovide analüüsimiseks kasutati kõrgefektiivset vedelikkromatograafiat koos tandemmassispektromeetriaga (HPLC-MS/MS). Oksüklosaniidijääkide sisaldus maksas, neerus ja lihases oli alla vastavaid jääkide piirnorme 7. päeval pärast manustamist ning jääkide sisaldus rasvkoes oli oluliselt alla jääkide piirnormi 10. päeval pärast manustamist.

Enne statistilist analüüsi korrigeeris veterinaarravimite komitee uuringus teatatud oksüklosaniidijääkide sisalduse esmaseid andmeid üksikpartii täpsuse andmetega valideerimisuuringus hinnatud päevadevahelise täpsuse andmete asemel, kuna esimesed erinesid viimastest märkimisväärselt. Ümberarvutatud rasvkoandmeid (2., 4. ja 7. päeval pärast manustamist) analüüsi EMA statistikatarkvara abil (WT 1.4). Kinnitati log-lineaarse sõltuvuse, dispersioonide homogeensuse ja ravimijääkide sisalduse normaalsuse eeldused ning arvutuste tulemusena saadi keeluaajaks 12,78 päeva.

Seetõttu soovitas komitee selle uuringu tulemuste põhjal veiste liha ja söödavate kudede keeluaajaks 13 päeva.

Müügiloa taotlejad/hoidjad ei esitanud muid andmeid ravimijääkide kadumise kohta veiste lihast ja söödavatest kudedest.

Ravimijääkide kadumine lammaste lihast ja söödavatest kudedest

Esitati andmed heale laboritavale vastavast ravimijääkide kadumise uuringust lammastel; uuringus kasutati veterinaarravimit Nilzan Drench Plus – kombinatsioonravim, mis sisaldab oksüklosaniidi (3,1% w/v) ja levamisooli (1,5% w/v). Nilzan Drench Plusi manustati lammastele suukaudselt ühekordses soovitatavas annuses 15 mg oksüklosaniidi kehamassi kg kohta ja 7,5 mg levamisooli kehamassi kg kohta. Uuring toimus 2000. aastal ning selles uuriti 16 ravitud looma (kaheksa isaslooma ja kaheksa emaslooma) ja nelja looma, kes ei saanud ravi (kaks isaslooma ja kaks emaslooma; kontrollrühm).

5., 10., 15. ja 21. päeval pärast ravimi manustamist tapeti neli ravitud looma (mõlemast soost kaks). Ravimata kontrollrühma loomad tapeti 5. ja 21. päeval (mõlemast soost üks).

Koeproovide analüüsimiseks kasutati kõrgefektiivset vedelikkromatograafiat koos tandemmassispektromeetriaga (HPLC-MS/MS). Oksüklosaniidijääkide sisaldus maksas, neerus, lihases ja rasvkoes jäi alla asjaomaseid jääkide piirnorme ja alumist määramispiiri 10. ja 15. päeval pärast manustamist.

Jääkide sisaldus maksas, neerus ja lihases oli alla jääkide piirnorme (ja alumist määramispiiri) ka 21. päeval. Kõik 21. päeval tapetud neljalt ravitud loomalt ja ühelt kontroll-loomalt võetud rasvkoeproovid sisaldasid aga tuvastatavas koguses oksüklosaniidi ning väärtused olid suuremad kui 5., 10. ja 15. päeval võetud rasvkoeproovides. Neljast ravitud loomast kolme proovides oli ravimijääkide sisaldus üle määramispiiri (ühes proovis üle rasvkoes sisalduvate jääkide piirnormi 20 µg/kg) ning ka ühe kontroll-looma proov sisaldas oksüklosaniidijääke üle jääkide piirnormi.

Ravimijääkide sisaldust näitavad väärtused 21. päeval loeti võõrväärtusteks ning need jäeti analüüsist välja. Märkiti, et veterinaarravimite komitee Euroopa avalikus ravimijääkide piirnormide hindamise aruandes (EPMAR) oksüklosaniidi kohta (EMA/MRL/889/03-FINAL, punkt 25)¹ kirjeldati ¹⁴C-oksüklosaniidiga (märgistatud aine) tehtud uuringut, milles tõendati, et kõik ¹⁴C-oksüklosaniidi jääkide sisalduse väärtused olid alla jääkide piirnormi 14. päeval ning seejärel enam ei suurenenud. Võttes arvesse seda tulemust ja asjaolu, et kombinatsioonravimiga Nilzan Drench Plus tehtud uuringus hinnati ravimijääkide sisaldust ka ravimata kontroll-loomadel, loeti ravimi Nilzan Drench Plus uuringus 21. päeval registreeritud tulemused võõrväärtusteks ja jäeti analüüsist välja.

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

Pidades silmas ravimiga Nilzan Drench Plus tehtud uuringus täheldatud puudusi – st seda, et ainsa ravimi Zanil (oksüklosaniid) asemel kasutati kombinatsioonravimit (oksüklosaniid ja levamisool), ning normist kõrvalekalduvaid tulemusi 21. päeval – peeti asjakohaseks rakendada keeluaja arvutamisel vähemalt 30%-list mõõtemääramatuse tegurit. Võttes arvesse kõnealust uuringut, milles ravimijääkide sisaldus oli kõikides kudedes alla jääkide piirnormi 10. päeval, ning andmeid veterinaarravimite komitee EPMARist oksüklosaniidi kohta (EMA/MRL/889/03-FINAL), kus ravimijääkide üldsaldus oli kõikides kudedes alla jääkide piirnormi 14. päeval, säilitatakse 14-päevane keeluaeg.

14-päevast keeluaega toetab ka tõsiasi, et sama tulemuseni jõutakse veiste jaoks soovitatud keeluaja ekstrapoleerimisel, võttes arvesse oksüklosaniidi poolväärtusaega rasvkoos. Veistel tehtud põhiuuringu (kirjeldatud eespool) alusel arvutati poolväärtusajaks ligikaudu 1,1 päeva. Kuna veistel on annus vähem kui kaks korda väiksem kui lammastel/kitsedel, tuleb veiste liha ja söödavate kudede keeluaegade (13 päeva) annuse erinevuse kompenseerimiseks liita üks poolväärtusaeg (st umbes 1 päev). Tõdeti, et ekstrapoleerimist ühelt suuremalt liigilt teisele ei ole veterinaarravimite komitee praegustes suunistes käsitletud, et lammaste puhul puudub konkreetne liigipõhine poolväärtusaeg rasvkoos ning et veiste rasvkoe jaoks poolväärtusaja arvutamisel toetuti piiratud arvul ajapunktidele.

Kokkuvõtteks tasub märkida, et võttes arvesse kombinatsioonravimiga Nilzan Drench Plus tehtud ravimijääkide kadumise uuringut, ravimijääkide kadumise andmeid veterinaarravimite komitee EPMARist oksüklosaniidi kohta (EMA/MRL/889/03-FINAL), veiste jaoks soovitatud keeluaega ja hinnangulist poolväärtusaega rasvkoos, soovatakse lammaste liha ja söödavate kudede keeluajaks 14 päeva.

Müügiloo taotlejad/hoidjad ei esitanud muid andmeid ravimijääkide kadumise kohta lammaste lihast ja söödavatest kudedest.

Andmed ravimijääkide kadumise kohta kitsede lihast ja söödavatest kudedest

Müügiloo taotlejad/hoidjad ei esitanud andmeid ravimijääkide kadumise kohta kitsede lihast ja söödavatest kudedest.

Liigipõhiste andmete puudumisel otsustas veterinaarravimite komitee rakendada kitsede puhul lammaste liha ja söödavate kudede jaoks soovitatud keeluaega, kuna annustamisrežiim on mõlemal liigil sama (15 mg oksüklosaniidi kehamassi kg kohta) ning kuna oksüklosaniidi farmakokineetilised omadused on lammastel ja kitsedel sarnased, nagu on osutatud veterinaarravimite komitee EPMARis oksüklosaniidi kohta (EMA/MRL/889/03-FINAL, punkt 29).

Võttes arvesse oksüklosaniidi farmakokineetiliste omaduste sarnasusi lammastel ja teistel mäletsejalistel, saab lammaste liha ja söödavate kudede jaoks soovitatud 14-päevast keeluaega rakendada ka kitsede liha ja söödavate kudede puhul. Seda peetakse käesoleva esildismenetluse asjaolusid arvesse võttes pragmaatiliseks lähenemisviisiks.

Andmed ravimijääkide kadumise kohta lehmapiimast

Esitati andmed kahest heale laboritavale vastavast ravimijääkide kadumise uuringust veistel.

Esimene uuring tehti 2000. aastal veterinaarravimiga Zanil Fluke Drench ühekordses maksimaalses soovitatavas annuses 105 ml ravimit looma kohta ning kooskõlas veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH) suunisega nr 48². Uuringusse kaasati 25 lehma, kes olid erinevates laktatsioonifaasides ja väikese kuni suure piimajõudlusega. Ravimijääkide sisaldust piimas analüüsiti HPLC-MS/MS meetodil enne ravi alustamist ja 12-tunniste

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](#)

intervallidega 168 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Ühelgi keskmise või suure piimajõudlusega lehmale ei ületanud oksüklosaniidi sisaldus üheski proovis jääkide piirnormi (10 µg/kg).

Väikese piimajõudlusega lehmade rühmas oli 3 lehmale 9st ravimijääkide sisaldus üle jääkide piirnormi. Nendel 3 lehmale olid maksimumväärtused 11,4, 20,26 ja 23,2 µg/kg 24. ja 48. tunnil pärast manustamist ning ravimijääkide sisaldus langes alla jääkide piirnormi 6., 7. või 8. lüpsikorraks pärast manustamist, kuigi viimases proovis oli oksüklosaniidi sisaldus 10,09 µg/kg (st veidi üle jääkide piirnormi 10 µg/kg) 8. lüpsikorral pärast manustamist.

Kasutada ei saanud ühtki piima keeluaegade määramist käsitlevas veterinaarravimite komitee suunises (EMA/CVMP/473/98)³ viidatud statistilist meetodit, kuna suunises kirjeldatud nõuded ei olnud täidetud. Sama kehtis ka esmaste andmete korrigeerimisel eesmärgiga võtta arvesse üksikpartii täpsuse andmeid (mis erinesid oluliselt päevadevahelise täpsuse andmetest). Seetõttu järgiti alternatiivset meetodit, mida on kirjeldatud veterinaarravimite komitee suunises keeluaegade ühtlustamise lähenemisviisi kohta (EMA/CVMP/036/95)⁴.

Esimene ajapunkt, mil kõik ravimijäägid piimas olid alla jääkide piirnormi, oli 108. tund. Veterinaarravimite komitee pidas seda halvimalks stsenaariumiks, kuna see arvestati väikese piimajõudlusega loomi hõlmanud rühma põhjal, ning leidis, et seetõttu ei olnud vajadust lisada mõõtemääramatust väljendavat vahemikku. Seetõttu oli veterinaarravimite komitee arvamisel, et selle uuringu põhjal võiks lehmapiima ohutuks keelujaks pidada 108 tundi (4,5 päeva).

Teine uuring tehti 2013. aastal geneerilise ravimiga, mis sisaldas 34 mg/ml oksüklosaniidi (turustati nimetuste Chanil (34 mg/ml suukaudne suspensioon veistele) ja Rumenil (34 mg/ml suukaudne suspensioon veistele) all). Ravimit manustati 22 lehmale ühekordses maksimaalses soovitatavas annuses 105 ml ravimit looma kohta ja kooskõlas VICH suunisega nr 48. Ravimijääkide sisaldust piimas analüüsiti HPLC-MS/MS meetodil enne ravi alustamist ja 12-tunniste intervallidega 72 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Pärast ravi oli oksüklosaniidijääkide sisaldus piimas alla jääkide piirnormi igal lüpsikorral. Kõige suuremat jääkide sisaldust (2 µg/kg, st 1/5 jääkide piirnormist) täheldati ühel lehmale teisel lüpsikorral.

Andmete analüüsimiseks ei peetud asjakohaseks ühtki piima keeluaegade määramist käsitlevas veterinaarravimite komitee suunises (EMA/CVMP/473/98) viidatud statistilist meetodit, kuna paljud ravimijääkide sisalduse väärtused jäid alla määramispiiri. Alternatiivse meetodi abil määrati selle uuringu tulemuste põhjal keelujaks null päeva; uuringus võeti piimaproovid iga 12 tunni järel ning isegi esimeses ajapunktis jäi ravimijääkide sisaldus alla jääkide piirnormi.

Müügiloa taotlejad/hoidjad ei esitanud muid andmeid ravimijääkide kadumise kohta lehmapiimast. Kuigi asjaomased veterinaarravimid (võrdlusravim Zanil ja selle geneerilised ravimid Chanil/Rumenil) on suukaudsed suspensioonid ja bioekvivalentsed ning peaksid olema sarnaste keeluaegadega, jõuti nende kahe ravimijääkide kadumise uuringu põhjal kahe täiesti erineva keelujani.

Ravimijääkide kadumise kohta kättesaadavate andmete põhjal oli veterinaarravimite komitee arvamisel, et oksüklosaniidijääkide sisaldus on suurem väikese piimajõudlusega lehmade piimas ning et päevane piimajõudlus mõjutab ravimijääkide sisaldust piimas rohkem kui looma kehamass. Esimeses uuringus kasutati väga väikese piimajõudlusega lehma (11–14 liitrit päevas), teises uuringus oli väikseim piimajõudlus aga 16,8 liitrit päevas ühelt loomalt. Veterinaarravimite komitee järeldas, et keelujaja määramiseks tuleb arvesse võtta halvimat stsenaariumit, st lähtuda ravimijääkide sisaldusest väikese piimajõudlusega lehmade piimas. Seetõttu soovitas veterinaarravimite komitee olemasolevate andmete põhjal lehmapiima ohutuks keelujaks 108 tundi (4,5 päeva).

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](#)

Andmed ravimijääkide kadumise kohta lamba- ja kitsepiimast

Müügiloa taotlejad/hoidjad ei esitanud andmeid ravimijääkide kadumise kohta lamba- ja kitsepiimast.

Selleks et tagada ravimite jätkuv kättesaadavus, rakendas veterinaarravimite komitee pragmaatilist lähenemisviisi, otsustades ekstrapoleerida lehmapiima keeluaja lamba- ja kitsepiimale, olenemata asjaolust, et lammastel ja kitsedel on annus (15 mg oksüklosaniidi kehamassi kg kohta) suurem kui veistel (10 mg oksüklosaniidi kehamassi kg kohta). Võttes arvesse veterinaarravimite komitee EPMARit oksüklosaniidi kohta (EMEA/MRL/889/03-FINAL), ei erine oksüklosaniidi farmakokineetilised omadused ja ravimijääkide kadumise andmed veiste, lammaste ja kitsede vahel oluliselt.

Selleks et võtta arvesse ebakindlust seoses asjaoluga, et ühelt poolt lammastel ja kitsedel ning teiselt poolt veistel on erinevad nii annused kui ka piimajõudlus ja piima rasvasisaldus, soovitab veterinaarravimite komitee korrigeerida lehmapiima jaoks soovitatavat keeluaega (108 tundi ehk 4,5 päeva) mõõtemääramatuse teguriga 1,5, mis teeb lamba- ja kitsepiima keeluajaks 7 päeva.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Veterinaarravimite komiteel paluti läbi vaadata kõik olemasolevad ravimijääkide kadumise andmed veterinaarravimite Zanil ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite puhul ja soovitada ravitud veistelt, lammastelt ja kitsedelt saadud piima, liha ja söödavate kudede keeluajad.

Kasulikkuse hindamine

Kuigi selles esildismenetluses ei hinnatud kõnealuste ravimite efektiivsust veistel, lammastel ja kitsedel, peetakse hinnatavaid ravimeid efektiivseks täiskasvanud maksakaanide (*Fasciola* spp.) põhjustatud fastsioliaasi ravis ja tõrjes. Soovitatavad annused on 10 mg oksüklosaniidi kehamassi kg kohta veistel ning 15 mg oksüklosaniidi kehamassi kg kohta lammastel ja kitsedel.

Riskihindamine

Selles esildismenetluses ei hinnatud Zanili ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite kvaliteeti, ohutust sihtloomadele, kasutajaohutust, keskkonnariski ega parasiitide resistentsust.

Võttes arvesse ravimijääkide piimast, lihast ja söödavatest kudedest kadumise kohta esitatud andmeid, tehti kindlaks risk, et ravimijääkide sisalduse väärtused võivad pärast teatavate heakskiidetud keeluaegade möödumist ületada jääkide piirnorme. Eeldusel, et ravimeid manustatakse soovitatavates annustes, toetasid olemasolevad andmed järgmisi keeluaegasid:

- veiste liha ja söödavate kudede korral 13 päeva;
- lehmapiima korral 108 tundi (4,5 päeva);
- lammaste ja kitsede liha ja söödavate kudede korral 14 päeva;
- lamba- ja kitsepiima korral 7 päeva.

Neid keeluaegasid peetakse piisavaks, et tagada tarbijaohutus.

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Veterinaarravimite komitee oli arvamisel, et ravitud veistelt, lammastelt ja kitsedelt saadud piima, liha ja söödavate kudede keeluaegasid tuleb soovitatud viisil muuta, et tagada tarbijaohutus.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine ning järeldused

Võttes arvesse esildise aluseid ja olemasolevaid andmeid, järeldas veterinaarravimite komitee, et ravitud veistelt, lammastelt ja kitsedelt saadud piima, liha ja söödavate kudede keeluaegasid tuleb soovitatud viisil muuta, et tagada tarbijaohutus.

Veterinaarravimi Zanil ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite üldist kasulikkuse ja riski tasakaalu peetakse positiivseks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused (vt III lisa).

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et:

- olemasolevaid ravimijääkide kadumise andmeid arvesse võttes järeldas veterinaarravimite komitee, et ravitud veistelt, lammastelt ja kitsedelt saadud piima, liha ja söödavate kudede keeluaegasid tuleb tarbijaohutuse tagamiseks muuta;
- veterinaarravimite komitee leidis, et käesoleva menetlusega hõlmatud ravimite üldine kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused,

soovitas veterinaarravimite komitee muuta veterinaarravimi Zanil ja sarnaste nimetuste ning nende geneeriliste ravimite (vt I lisa) müügilube, et muuta ravimi omaduste kokkuvõtteid, märgistust ja pakendi infolehti kooskõlas ravimiteabe soovitatud muudatustega, mis on esitatud III lisas.

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe asjakohaste lõikude muudatused

Kui veised, lambad ja/või kitsed on juba sihtliikidena heaks kiidetud, tuleb asjakohaste liikide juures kasutada järgmist sõnastust.

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Veised

Liha ja söödavad koed: 13 päeva.

Piim: 108 tundi (4,5 päeva).

Lambad

Liha ja söödavad koed: 14 päeva.

Piim: 7 päeva.

Kitsed

Liha ja söödavad koed: 14 päeva.

Piim: 7 päeva.

Pakendi märgistus

8. KEELUAEG

Veised

Liha ja söödavad koed: 13 päeva.

Piim: 108 tundi (4,5 päeva).

Lambad

Liha ja söödavad koed: 14 päeva.

Piim: 7 päeva.

Kitsed

Liha ja söödavad koed: 14 päeva.

Piim: 7 päeva.

Pakendi infoleht

10. KEELUAEG

Veised

Liha ja söödavad koed: 13 päeva.

Piim: 108 tundi (4,5 päeva).

Lambad

Liha ja söödavad koed: 14 päeva.

Piim: 7 päeva.

Kitsed

Liha ja söödavad koed: 14 päeva.

Piim: 7 päeva.