

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan hakijoista / haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Itävalta	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta
Belgia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Belgia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta
Bulgaria	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas, vuohi	Suun kautta
Bulgaria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta
Bulgaria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta
Kroatia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspenzija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Tanska	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Ranska	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Ranska	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Ranska	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Ranska	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVALE POUR BOVINS	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta
Saksa	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Unkari	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Irlanti	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Irlanti	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta
Irlanti	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta
Irlanti	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Italia	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Italia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta
Norja	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Puola	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Portugali	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Romania	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Slovenia	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Slovenia	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	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Espanja	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta
Espanja	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	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Alankomaat	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Alankomaat	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Alankomaat	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	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	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Yhdistynyt kuningaskunta	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	Oksiklotsanidi	34 mg/ml	Oraalisuspensio	Nauta, lammas	Suun kautta

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja
pakkausselosteen muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Zanil ja muita kauppanimiä ja sen geneerisiä valmisteita (ks. liite I)

1. Johdanto

Eläinlääke Zanil ja muut kauppanimet ja sen geneeriset valmisteet ovat oraalisuspensioita, jotka sisältävät 34 mg oksiklotsanidia millilitrassa. Oksiklotsanidi on salisyylilanilidi-loislääke, jota käytetään faskioliaasin hoitoon naudoilla, lampailla ja vuohilla sekä gravidien lapamatosegmenttien poistamiseen (*Moniezia* spp).

Faskioliaasia, joka on maailmanlaajuisesti yksi taloudellisesti merkittävimmistä karjan loissairauksista, aiheuttaa *Fasciola hepatica* (yleisnimi: maksamato). Sekä epäkypsät että aikuiset maksamadot ovat haitallisia kohdelajeille. Maksamatotartuntojen hallinta saavutetaan ensisijaisesti hoitamalla eläimiä maksamatolääkettä sisältävällä eläinlääkkeellä, ja hallintaa tukevat lisäksi asianmukaiset karjatalouden toimenpiteet (esim. laiduntaminen muilla, kuin alavilla tai kosteilla laidunmailla lampien tai purojen läheisyydessä).

Naudoille suositeltu annos on 10 mg oksiklotsanidia painokiloa kohden (vastaa 3 ml valmistetta 10:tä painokiloa kohden) ja enimmäisannos on 3,5 g oksiklotsanidia eläintä kohden (vastaa 105 ml valmistetta eläintä kohden). Lampailla ja vuohilla suositeltu annos on 15 mg oksiklotsanidia painokiloa kohden (vastaa 4,4 ml valmistetta 10:tä painokiloa kohden) ja enimmäisannos on 0,68 g oksiklotsanidia eläintä kohden (vastaa 20 ml valmistetta eläintä kohden).

Eurooppalainen alkuperäisvalmiste on Zanil, joka on ollut sallittu jo vuosikymmenien ajan useissa Euroopan unionin jäsenvaltioissa. Ranska huomautti, että jäsenvaltiot kautta EU:n/ETA-alueen ovat määrittäneet Zanilin ja muiden kauppanimien ja sen geneeristen valmisteiden osalta eri varoaikoja hoidetuista naudoista ja lampaista peräisin olevalle maidolle, lihalle ja sisäelimille. Esimerkiksi naudasta saadulle lihalle ja sisäelimille hyväksytyt varoajat vaihtelivat 10:stä vuorokaudesta 28:aan vuorokauteen; naudasta saadulle maidolle nollasta tunnista 108 tuntiin; lampaasta saadulle lihalle ja sisäelimille 14:sta vuorokaudesta 28:aan vuorokauteen; ja lampaasta saadulle maidolle varoajasta "ei eläimille, jotka tuottavat maitoa elintarvikkeeksi" seitsemään vuorokauteen. Varoaika vuohen lihan ja sisäelinten osalta on 14 päivää ja maidon osalta nolla päivää.

Ottaen huomioon, että Zanil annetaan suun kautta ja olettaen, että Zanilin ja sen geneeristen valmisteiden välinen biologinen samanarvoisuus hyväksytään, Ranska katsoi, että nautaa, lammasta ja vuohia koskevien varoaikojen riittävyyden tarkistaminen on kuluttajien turvallisuuden kannalta aiheellista, ja siirsi asian eläinlääkekomitean (CVMP) käsiteltäväksi.

Ranska aloitti näin ollen 1 päivänä syyskuuta 2016 direktiivin 2001/82 /EY 35 artiklan mukaisen menettelyn eläinlääkkeestä Zanil ja muista kauppanimistä ja sen geneerisistä valmisteista.

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin arvioimaan kaikki saatavilla olevat jäämien poistumista koskevat tiedot ja suosittelemaan varoaikoja hoidetuista naudoista, lampaista ja vuohista peräisin olevalle maidolle, lihalle ja sisäelimille.

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Jäämien poistuminen naudoista saadusta lihasta ja sisäelimistä

Nautojen osalta toimitettiin hyvää laboratoriokäytäntöä (GLP) noudattava jäämien poistumista koskeva tutkimus, joka oli suoritettu eläinlääkkeen Zanil Fluke Drench suositellulla annoksella (10 mg oksiklotsanidia painokiloa kohden). Tutkimus suoritettiin vuonna 2000 16 hoidetulla eläimellä

(kahdeksan urosta ja kahdeksan naarasta) ja kontrolliryhmällä, joka koostui neljästä hoitamattomasta eläimestä ryhmää kohden (kaksi urosta ja kaksi naarasta).

Neljä hoidettua eläintä (kaksi kumpaakin sukupuolta) teurastettiin 2., 4., 7. ja 10. päivänä annon jälkeen. Hoitamattomat kontrollieläimet (yksi kumpaakin sukupuolta) teurastettiin 2. ja 10. päivänä.

Kudosnäytteet analysoitiin käyttäen HPLC-MS/MS -analytiikkamenetelmää. Oksiklotsanidin jäämien pitoisuudet maksassa, munuaisissa ja lihaksissa olivat alle niille asetettujen enimmäisjäämäpitoisuuksien (MRL) 7. päivänä annon jälkeen ja jäämät rasvassa olivat reilusti alle enimmäisjäämäpitoisuuksien 10. päivänä annon jälkeen.

Ennen tilastollisen analyysin suorittamista eläinlääkekomitea korvasi tutkimuksessa ilmoitetut päivien välisellä tarkkuudella lasketut raa'at oksiklotsanidin jäämäpitoisuudet yhden erän tarkkuuden pitoisuuksilla, sillä yhden erän tarkkuudet poikkeavat huomattavasti päivien välisestä tarkkuudesta. Uudelleen lasketut rasvatulokset (2., 4. ja 7. päivänä annon jälkeen) analysoitiin EMAN tilasto-ohjelmistolla (WT 1.4). Oletukset log-lineaarisuudesta, varianssien homogeenisuudesta ja jäännösten normaaliuudesta vahvistettiin ja varoajaksi laskettiin 12,78 vuorokautta.

Komitea katsoi siksi, että tämän tutkimuksen tulosten perusteella voidaan naudan lihalle ja sisäelimille suositella 13 päivän turvallista varoaikaa.

Hakijat/myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet muita naudan lihan ja sisäelinten jäämien poistumista koskevia tietoja.

Jäämien poistuminen lampaasta saadusta lihasta ja sisäelimistä

Lampaiden osalta toimitettiin hyvää laboratoriokäytäntöä (GLP) noudattava jäämien poistumista koskeva tutkimus, joka oli suoritettu eläinlääkkeellä Nilzan Drench Plus, joka on oksiklotsanidia (3,1 % w/v) ja levamisolia (1,5 / w/v) sisältävä yhdistelmävalmiste. Nilzan Drench Plus -valmistetta annettiin lampaille suun kautta yksittäisenä suositeltuna annoksena, joka on 15 mg oksiklotsanidia painokiloa kohden ja 7,5 mg levamisolia painokiloa kohden. Tutkimus suoritettiin vuonna 2000 16 hoidetulla eläimellä (kahdeksan urosta ja kahdeksan naarasta) ja kontrolliryhmällä, joka koostui neljästä hoitamattomasta eläimestä (kaksi urosta ja kaksi naarasta).

Neljä hoidettua eläintä (kaksi kumpaakin sukupuolta) teurastettiin 5., 10., 15. ja 21. päivänä annon jälkeen. Hoitamattomat kontrollieläimet (yksi kumpaakin sukupuolta) teurastettiin 5. ja 21. päivänä.

Kudosnäytteet analysoitiin käyttäen HPLC-MS/MS -analytiikkamenetelmää. Oksiklotsanidin jäämäpitoisuudet maksassa, munuaisissa, lihaksessa ja rasvassa olivat jäämien enimmäismäärien ja alemman määritysrajan alapuolella 10. ja 15. päivänä annon jälkeen.

Jäämätasot olivat jäämien enimmäismäärien (ja määritysrajan) alapuolella maksassa, munuaisissa ja lihaksessa myös 21. päivänä. Oksiklotsanidipitoisuuksia oli kuitenkin havaittavissa kaikissa 21. päivänä lopetettujen neljän hoidetun eläimen ja yhden kontrollieläimen rasvanäytteissä, ja niiden arvot olivat 5., 10. ja 15. päivän rasvanäytteitä korkeammat. Neljästä hoidetusta eläimestä kolmen näytteet olivat määritysrajan yläpuolella (joista yksi oli rasvan MRL:n yläpuolella (20 µg/kg)), ja lisäksi yhden kontrollieläimen näyte oli MRL:n yläpuolella.

21. päivän jäämien katsottiin olevan poikkeuksia ja ne jätettiin pois analyysistä. Menettelyssä todettiin, että eläinlääkekomitean oksiklotsanidin enimmäisjäämäpitoisuuksia koskevan Euroopan julkisen arviointiraportin (EPMAR, EMEA/MRL/889/03-FINAL)¹ kohdassa 25 esitetty ¹⁴C-oksiklotsanidia koskeva radioleimattu tutkimus osoitti, että kaikki ¹⁴C-oksiklotsanidin kokonaisjäämät olivat alle enimmäisjäämäpitoisuuden neljäntenätoista päivänä ja että ne eivät sen jälkeen enää nousseet. Tämän perusteella, ja huomioiden sen, että Nilzan Drench Plus -yhdistelmävalmisteella tehdyssä

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

tutkimuksessa jäämiä mitattiin myös hoitamattomalla kontrolliryhmällä, Nilzan Drench Plus - tutkimuksen 21. päivänä saatujen tulosten katsottiin olevan poikkeuksia ja ne jätettiin pois analyysistä.

Nilzan Drench Plus -tutkimukseen liittyvien puutteiden vuoksi, eli sen, että käytetty valmiste oli yhdistelmävalmiste (oksiklotsanidi ja levamisoli) erillisen Zanil-valmisteen (oksiklotsanidin) sijasta ja että 21. päivänä saatiin epätavallisia tuloksia, katsottiin riittävän turvallisuuskertoimen asianmukaisen varoajan derivoimiseksi olevan vähintään 30 %. Perustuen tähän tutkimukseen, jossa jäämät olivat 10. päivänä kaikissa kudoksissa alle enimmäisjäämäpitoisuuden, sekä eläinlääkekomitean oksiklotsanidia koskevaan Euroopan julkiseen arviointiraporttiin (EPMAR, EMEA/MRL/889/03-FINAL), jossa kokonaisjäämät olivat alle enimmäisjäämäpitoisuuden kaikissa kudoksissa 14:ntenä aikapisteenä, pidettiin varoaikana 14 päivää.

14 päivän varoaikaa tuki lisäksi se, että ottaen oksiklotsanidin puoliintumisaika rasvassa huomioon, naudalle suositellusta varoajasta voidaan ekstrapoloida tämä sama luku. Täksi puoliintumisajaksi laskettiin noin 1,1 vuorokautta ja se perustuu naudoilla tehtyyn avaintutkimukseen (esitetty edellä). Koska annoksen lisäys nautojen ja lampaiden/vuohien välillä on alle kaksinkertainen, yksi puoliintumisaika (ts. noin yksi vuorokausi) tulisi lisätä naudan lihan ja sisäelinten varoikaan (13 päivää) kompensoimaan annosten välisiä eroja. Menettelyssä todettiin, että nykyisissä eläinlääkekomitean ohjeissa ei käsitellä ekstrapolointia yhdestä merkittävästä lajista toiseen, että lampaan rasvalle ei ole saatavilla lajikohtaista puoliintumisaikaa ja että puoliintumisaika naudan rasvassa on laskettu rajallisen datapisteiden lukumäärän perusteella.

Yhteenvetona todettakoon, että perustuen Nilzan Drench Plus -yhdistelmävalmisteella suoritettuun jäämien poistumista koskevaan tutkimukseen, huomioiden eläinlääkekomitean oksiklotsanidia koskevassa Euroopan julkisessa arviointiraportissa (EPMAR, EMEA/MRL/889/03-FINAL) esitetyt jäämien poistumista koskevat tulokset ja ottaen huomioon naudalle suositeltu varoaika ja arvioitu puoliintumisaika rasvassa, lampaan lihalle ja sisäelimille suositellaan 14 vuorokauden varoaikaa.

Hakijat/myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet muita lampaan lihan ja sisäelinten jäämien poistumista koskevia tietoja.

Jäämien poistumista koskevat tiedot – vuohista saatu liha ja sisäelimet

Hakijat/myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet vuohen lihan ja sisäelinten jäämien poistumista koskevia tietoja.

Koska lajikohtaisia tietoja ei ole saatavilla, eläinlääkekomitea päätti suositella lampaan lihalle ja sisäelimille ehdotettujen varoaikojen soveltamista vuohiin, koska annostusohjeet (15 mg oksiklotsanidia painokiloa kohden) ovat samat molemmille lajeille. Lisäksi, kuten eläinlääkekomitean oksiklotsanidia koskevassa Euroopan julkisessa arviointiraportissa (EPMAR, EMEA/MRL/889/03-FINAL) on esitetty, oksiklotsanidin farmakokinetiikan katsotaan olevan samankaltainen lampailla ja vuohilla.

Lampaiden ja muiden märehitijöiden farmakokineettisten samankaltaisuuksien perusteella lampaan lihalle ja sisäelimille suositeltua 14 päivän varoaikaa voidaan näin ollen soveltaa myös vuohen lihaan ja sisäelimiin. Tämän lähestymistapa katsotaan käytännölliseksi ja asianmukaiseksi tässä lausuntopyyntömenettelyssä.

Jäämien poistumista koskevat tiedot – naudoista saatu maito

Nautojen osalta toimitettiin kaksi hyvää laboratoriokäytäntöä (GLP) noudattavaa jäämien poistumista koskevaa tutkimusta.

Ensimmäinen tutkimus suoritettiin vuonna 2000 eläinlääkkeen Zanil Fluke Drench yksittäisellä suositellulla enimmäisannostilavuutena, joka on 105 ml valmistetta eläintä kohden, ja VICH:n ohjeen

48 mukaisesti². Tutkimuksessa mukana olleet 25 lehmää olivat eri vaiheissa lypsykautta, ja niiden maitotuotos oli alhaisesta korkeaan. Jäämät maidossa arvioitiin HPLC-MS/MS -analytiikkamenetelmällä ennen hoitoa ja 12 tunnin välein jopa 168 tuntia annon jälkeen. Jäämätasot eivät ylittäneet MRL-arvoa (10 µg/kg) yhdenkään keskimääräisen tai korkean maitotuotoksen ryhmään kuuluvan lehmän yhdessä näytteessä.

Alhaisen maitotuotoksen ryhmässä jäämäpitoisuudet olivat yli enimmäisjäämäpitoisuuden kolmella lehmällä yhdeksästä. Näissä kolmessa lehmässä enimmäistasot olivat 11,4, 20,26 ja 23,2 µg/kg 24 ja 48 tunnin kuluttua annosta ja jäämätasot laskivat alle enimmäismäärän 6., 7. tai 8. lypsyyn mennessä annosta, joskin viimeisen näytteen pitoisuus, 10,09 µg/kg, oli lähellä MRL-arvoa (10 µg/kg) 8:nnessa lypsyssä annon jälkeen.

Mitään eläinlääkekomitean maidon varoaikojen määrittämistä koskevassa ohjeessa (EMA/CVMP/473/98)³ mainituista tilastollisista menetelmistä ei voitu soveltaa, sillä ohjeessa kuvatut vaatimukset eivät täyttyneet. Tämä piti paikkansa myös silloin, kun raakatietoja oikaistiin yhden erän tarkkuustietojen huomioimiseksi (joiden katsottiin poikkeavan huomattavasti päivien välisestä tarkkuudesta). Näin ollen varoaikojen yhdenmukaistamiseen sovellettiin eläinlääkekomitean "Note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods" (EMA/CVMP/036/95)⁴ - ohjeiden mukaista vaihtoehtoista lähestymistapaa.

Ensimmäinen aikapiste, jossa kaikki jäämät maidossa olivat alle MRL-arvon, oli 108 tuntia. Eläinlääkekomitea katsoi, että tämä luku edustaa pahinta tapausta, sillä se saatiin eläinryhmällä, johon kuului alhaisen maitotuotoksen lehmiä, ja että tästä johtuen turvallisen aikavälin lisäys ei ollut välttämätöntä. Eläinlääkekomitea katsoikin, että lehmänmaidolle voitiin tämän tutkimuksen perusteella määrittää turvallisesti varoajaksi 108 tuntia (4,5 vuorokautta).

Toinen tutkimus suoritettiin vuonna 2013 geneerisellä, 34 mg/ml oksiklotsanidia sisältävällä, valmisteella (jota markkinoidaan nimillä Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle ja Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle). Valmistetta annettiin 22 lehmälle yksittäisenä suositeltuna enimmäisannostilavuutena, joka on 105 ml valmistetta eläintä kohden, ja VICH:n ohjeen 48 mukaisesti. Jäämät maidossa arvioitiin HPLC-MS/MS -analytiikkamenetelmällä ennen hoitoa ja 12 tunnin välein jopa 72 tuntia annon jälkeen. Hoidon jälkeen maidon oksiklotsanidijäämät olivat alle MRL-arvon kaikissa lypsyissä. Korkeimmat jäämäpitoisuudet (2 µg/kg, eli 1/5 MRL-arvosta) todettiin yhdellä lehmällä toisessa lypsyssä.

Minkään eläinlääkekomitean maidon varoaikojen määrittämistä koskevassa ohjeessa (Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk, EMA/CVMP/473/98) mainitun tilastollisen menetelmän ei katsottu soveltuvan tietojen analysointiin määritysrajan alle jäävien jäämäpitoisuuksien suuren lukumäärän vuoksi. Käyttämällä vaihtoehtoista menetelmää saatiin tämän tutkimuksen tulosten pohjalta varoajaksi nolla tuntia, sillä maitonäytteistä otettiin näytteet 12 tunnin välein ja jäämien todettiin olevan alle enimmäisjäämäpitoisuuden jo ensimmäisen aikapisteen kohdalla.

Hakijat/myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet muita naudasta saadun maidon jäämien poistumista koskevia tietoja. Vaikka nämä eläinlääkkeet (vertailutuote Zanol ja sen geneeriset valmisteet Chanil/Rumenil) ovat oraalisuspensioita, biologisesti samanarvoisia ja niiden varoaikojen pitäisi olla samankaltaiset, nämä kaksi jäämien poistumista koskevaa tutkimusta päätyivät olennaisesti erilaisiin varoaikoihin.

Eläinlääkekomitea totesi saatavilla olevien jäämien poistumista koskevien tietojen perusteella, että oksiklotsanidin jäämätasot ovat korkeammat lehmässä, joiden maitotuotos on alhainen, ja että

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](#)

päivittäisellä maitotuotoksella on suurempi vaikutus maidon jäämätasoihin kuin eläimen elopainolla. Ensimmäisessä tutkimuksessa käytettiin ryhmää lehmiä, joiden maitotuotos oli hyvin alhainen (11–14 l/päivä), kun taas toisessa tutkimuksessa pienin maitotuotos oli 16,8 l/päivä/eläin. Eläinlääkekomitea päätyi siihen, että pahin tapaus on otettava huomioon varoaikoja määritettäessä, ts. jäämät alhaisen maitotuotoksen eläimissä on huomioitava. Komitea totesi näin ollen, että saatavilla olevan tiedon perusteella lehmänmaidolle turvallisesti varoajaksi saadaan 108 tuntia (4,5 vuorokautta).

Jäämien poistumista koskevat tiedot – lampaista ja vuohista saatu maito

Hakijat/myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet lampaan ja vuohen maidon jäämien poistumista koskevia tietoja.

Tuotteiden saatavuuden turvaamiseksi eläinlääkekomitea omaksui käytännöllisen lähestymistavan hyväksyen maidon varoajan ekstrapoloinnin nautoista lampaisiin ja vuohiin huolimatta siitä, että annos lampailla ja vuohilla (15 mg oksiklotsanidia painokiloa kohden) on suurempi kuin nautaeläimillä (10 mg oksiklotsanidia painokiloa kohden). Eläinlääkekomitean oksiklotsanidia koskevan Euroopan julkisen arviointiraportin (EPMAR) (EMA/CVMP/619817/2015) mukaan farmakokinetiikkaa ja jäämien poistumista koskevat tiedot eivät eroa merkittävästi nautojen, lampaiden ja vuohien välillä.

Vähentääkseen epävarmuutta, joka johtuu lajien välisten annostusten eroista ja eroavuuksista lampaiden ja vuohien maitotuotoksissa ja maidon rasvapitoisuuksissa nautaan verrattuna, eläinlääkekomitea suosittelee käytettäväksi turvallisuuksikertoa 1,5 naudasta saadun maidon suositeltuun varoaikaan verrattuna (108 tuntia tai 4,5 vuorokautta), jolloin lampaista ja vuohista saadun maidon varoajaksi saadaan seitsemän päivää.

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Johdanto

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin arvioimaan kaikki Zanil-eläinlääkevalmisteesta ja muista kauppanimistä ja sen geneerisistä valmisteista saatavilla olevat jäämien poistumista koskevia tiedot ja suosittelemaan varoaikoja naudasta, lampaista ja vuohista saadulle maidolle, lihalle ja sisäelimille.

Hyödyn arviointi

Vaikka valmisteiden tehoa nautoilla, lampailla ja vuohilla ei erityisesti arvioitu osana tätä menettelyä, katsotaan tarkasteltavina olevien valmisteiden olevan tehokkaita aikuisten maksamatojen (*Fasciola* spp.) aiheuttaman faskiliaasin hoidossa ja hallinnassa. Suositellut annokset ovat 10 mg oksiklotsanidia painokiloa kohden nautoilla ja 15 mg oksiklotsanidia painokiloa kohden lampailla ja vuohilla.

Riskinarviointi

Tässä lausuntopyyntömenettelyssä ei arvioitu Zanilin ja muiden kauppanimien ja sen geneeristen valmisteiden laatua, kohde-eläinten turvallisuutta, käyttöturvallisuutta, ympäristöriskiä eikä loisten vastustuskykyä valmisteille.

Toimitettujen maitoon, lihaan ja sisäelimiin liittyvien jäämien poistumista koskevien tietojen perusteella tunnistettiin riski, että jäämätasot saattavat ylittää enimmäisjäämätasot joidenkin varoajojen jälkeen. Kun valmisteita annetaan suositeltuina annoksina, saatavilla olevat tiedot tukevat:

- naudat lihalle ja sisäelimille 13 vuorokauden varoaikaa
- naudasta saadulle maidolle 108 tunnin (4,5 vuorokauden) varoaikaa
- lampaan ja vuohen lihalle ja sisäelimille 14 vuorokauden varoaikaa
- lampaan ja vuohen maidolle 7 vuorokauden varoaikaa.

Näiden varoaikojen katsotaan olevan riittävät kuluttajien turvallisuuden varmistamiseksi.

Riskinhallinta- ja riskinpienentämistoimet

Eläinlääkekomitea katsoi, että hoidetuista naudoista, lampaista ja vuohista saadun maidon, lihan ja sisäelinten varoaikoja tulisi muuttaa ehdotetulla tavalla, jotta voidaan varmistaa kuluttajien turvallisuus.

Hyöty-riskisuhteen arviointi ja johtopäätökset

Harkittuaan lausuntopyynnön perusteita ja saatavilla olevaa tietoa, eläinlääkekomitea katsoo, että hoidetuista naudoista, lampaista ja vuohista saadun maidon, lihan ja sisäelinten varoaikoja tulisi muuttaa suositellulla tavalla, jotta voidaan varmistaa kuluttajien turvallisuus,

Yleinen riski-hyötysuhde eläinlääkkeelle Zanil ja muille kauppanimille ja sen geneerisille valmisteille on suotuisa, mikäli tuotetietoihin tehdään suositellut muutokset.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- eläinlääkekomitea katsoi saatavilla olevien jäämien poistumista koskevien tietojen perusteella, että hoidetuista naudoista, lampaista ja vuohista saadun maidon, lihan ja sisäelinten varoaikoja tulisi muuttaa, jotta voidaan varmistaa kuluttajien turvallisuus
- eläinlääkekomitea katsoi, että tässä menettelyssä arvioitujen valmisteiden yleinen hyöty-riskisuhde on suotuisa, mikäli tuotetietoihin tehdään suositellut muutokset

Eläinlääkekomitea suosittelee eläinlääkkeen Zanil ja muiden kauppanimien ja sen geneeristen valmisteiden myyntilupien muuttamista (ks. liite I) siten, että valmisteyhteenvedoihin, myyntipäällyksmerkintöihin ja pakkausselosteisiin tehdään suositellut tuotetietojen muutokset, jotka on esitetty liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Jos naudat, lampaat ja/tai vuohet on jo hyväksytty kohdelajeina, on kyseisistä lajeista käytettävä alla olevia sanamuotoja:

Valmisteyhteenvedo

4.11 Varoaika

Nauta:

Liha ja sisäelimet: 13 vuorokautta.

Maito: 108 tuntia (4,5 vuorokautta).

Lammas:

Liha ja sisäelimet: 14 vuorokautta.

Maito: 7 vuorokautta.

Vuohi:

Liha ja sisäelimet: 14 vuorokautta.

Maito: 7 vuorokautta.

Myyntipäällyksmerkinnät:

8. VAROAIKA

Nauta:

Liha ja sisäelimet: 13 vuorokautta.

Maito: 108 tuntia (4,5 vuorokautta).

Lammas:

Liha ja sisäelimet: 14 vuorokautta.

Maito: 7 vuorokautta.

Vuohi:

Liha ja sisäelimet: 14 vuorokautta.

Maito: 7 vuorokautta.

Pakkausseloste:

10. VAROAIKA

Nauta:

Liha ja sisäelimet: 13 vuorokautta.

Maito: 108 tuntia (4,5 vuorokautta).

Lammas:

Liha ja sisäelimet: 14 vuorokautta.

Maito: 7 vuorokautta.

Vuohi:

Liha ja sisäelimet: 14 vuorokautta.

Maito: 7 vuorokautta.