

Annexe I

Liste des noms, formes pharmaceutiques, dosages des médicaments vétérinaires, espèces animales, voies d'administration et demandeurs / titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Belgique	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Belgique	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Belgique	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Bulgarie	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins, caprins	Voie orale
Bulgarie	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Bulgarie	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Croatie	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspenzija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Danemark	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
France	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
France	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
France	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
France	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVABLE POUR BOVINS	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Allemagne	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Hongrie	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale

État membre UE/EEE	Demandeur / titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Irlande	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Irlande	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Irlande	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Irlande	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Italie	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Italie	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Norvège	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pologne	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Portugal	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Roumanie	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Slovénie	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Slovénie	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	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Espagne	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Espagne	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	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pays-Bas	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Pays-Bas	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Pays-Bas	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Royaume-Uni	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Royaume-Uni	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Royaume-Uni	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	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale

État membre UE/EEE	Demandeur / titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Royaume- Uni	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Royaume- Uni	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	Oxyclozanide	34 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé général de l'évaluation scientifique de Zanil et noms associés, ainsi que de leurs produits génériques (voir annexe I)

1. Introduction

Les médicaments à usage vétérinaire Zanil et noms associés, ainsi que leurs produits génériques, sont des suspensions orales contenant 34 mg d'oxyclozanide par millilitre. L'oxyclozanide est un antiparasitaire de la famille des salicylanilides qui est utilisé pour le traitement de la fasciolose chez les bovins, ovins et caprins, ainsi que pour l'élimination des segments de *tænia* (*Moniezia* spp).

Fasciola hepatica (nom commun: grande douve du foie) est l'agent causal de la fasciolose, l'une des maladies parasitaires aux conséquences économiques les plus sévères affectant le bétail partout dans le monde. Tant les douves immatures que les douves matures sont nuisibles pour les espèces cibles. Le traitement de première ligne de la grande douve du foie repose sur l'administration de médicaments à usage vétérinaire contenant des substances douvicides, complétés par des mesures appropriées de gestion d'élevage (par exemple, pas de mise en pâture sur des prairies de bas-marais ou des prairies humides à proximité d'étangs et de fleuves).

Pour les bovins, la dose recommandée est de 10 mg d'oxyclozanide par kg de poids vif (correspondant à 3 ml de produit pour 10 kg de poids vif) sans dépasser la dose maximale de 3,5 g d'oxyclozanide par animal (correspondant à 105 ml de produit). Pour les ovins et les caprins, la dose recommandée est de 15 mg d'oxyclozanide par kg de poids vif (correspondant à 4,4 ml de produit pour 10 kg de poids vif) sans dépasser la dose maximale de 0,68 g d'oxyclozanide par animal (correspondant à 20 ml de produit).

Zanil, le produit de référence européen, est autorisé à la mise sur le marché depuis des décennies dans plusieurs États membres de l'Union européenne. La France a relevé que les États membres de l'UE/EEE ont établi des temps d'attente différents pour le lait, la viande et les abats provenant de bovins et d'ovins traités par Zanil et noms associés, ainsi que leurs produits génériques. À titre d'exemple, les temps d'attente approuvés pour la viande et les abats de bovins varient de 10 à 28 jours; pour le lait de bovins, de 0 à 108 heures; pour la viande et les abats d'ovins, de 14 à 28 jours et pour le lait d'ovins, de «ne pas utiliser chez les ovins produisant du lait destiné à la consommation par l'homme» à 7 jours. Pour la viande et les abats de caprins, le temps d'attente est de 14 jours et pour le lait, de zéro jour.

Zanil étant administré par voie orale et supposant que la bioéquivalence entre Zanil et ses produits génériques est acceptée, la France a estimé qu'il est dans l'intérêt de la sécurité du consommateur d'examiner la pertinence des temps d'attente pour les bovins, les ovins et les caprins et de saisir le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP).

Le 1er septembre 2016, la France a donc engagé une procédure conformément à l'article 35 de la directive 2001/82/CE pour les produits à usage vétérinaire Zanil et noms associés, ainsi que leurs produits génériques. Il a été demandé au CVMP d'évaluer toutes les données disponibles sur la déplétion des résidus et de recommander des temps d'attente pour le lait, la viande et les abats provenant de bovins, d'ovins et de caprins traités.

2. Examen des données disponibles

Déplétion des résidus dans la viande et les abats bovins

Une étude de la déplétion des résidus compatibles avec les BPL chez les bovins a été présentée, menée avec le médicament à usage vétérinaire «Zanil Fluke Drench» à la dose recommandée (10 mg d'oxyclozanide par kilo de poids corporel). L'étude a été menée en 2000 sur seize animaux traités (8 mâles et 8 femelles) et auprès d'un groupe de contrôle se composant de quatre animaux non traités par groupe (deux mâles et deux femelles).

Quatre animaux traités (deux de chaque sexe) ont été abattus à 2, 4, 7 et 10 jours après l'administration. Les animaux de contrôle non traités (un de chaque sexe) ont été abattus à 2 et 10 jours.

Des échantillons de tissu ont été analysés sur base de la méthode de la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse [HPLC-MS/MS]. La concentration de résidus d'oxyclozanide dans le foie, le rein et le muscle, sept jours après l'administration, était inférieure aux limites maximales de résidus (LMR) respectives et bien inférieure aux LMR dix jours après l'administration dans les graisses.

Avant d'exécuter l'analyse statistique, le CVMP a corrigé les concentrations de résidus d'oxyclozanide brut déclarées dans l'étude afin de tenir compte de la précision par lot unique au lieu de la précision sur 24 heures qui a été évaluée dans l'étude de validation compte tenu de la divergence considérable existant entre la précision par lot unique et la précision sur 24 heures. Les données recalculées pour les graisses (2, 4 et 7 jours après l'administration) ont été analysées au moyen du logiciel statistique de l'EMA (WT 1.4). Les hypothèses de linéarité logarithmique, l'homogénéité des variances et la normalité des résidus ont été confirmées, et un délai d'attente de 12,78 jours a été calculé.

Le comité a donc conclu que sur la base des résultats de cette étude, un temps d'attente sûr de 13 jours peut être recommandé pour la viande et les abats de bovins.

Les demandeurs/titulaires d'autorisation de mise sur le marché n'ont fourni aucune autre donnée concernant la déplétion des résidus dans la viande et les abats de bovins.

Déplétion des résidus dans la viande et les abats d'ovins

Une étude compatible avec les BPL portant sur la déplétion des résidus du médicament à usage vétérinaire «Nilzan Drench Plus», une combinaison médicamenteuse contenant de l'oxyclozanide (3,1 % p/v) et du lévamisole (1,5 % p/v) a été soumise. Le produit «Nilzan Drench Plus» a été administré par voie orale à des ovins à la dose recommandée de 15 mg d'oxyclozanide par kg de poids vif et 7,5 mg de lévamisole par kg de poids vif. L'étude, réalisée en 2000, incluait seize animaux traités (8 mâles et 8 femelles) et un groupe de contrôle composé de quatre animaux non traités par groupe (deux mâles et deux femelles).

Quatre animaux traités (deux de chaque sexe) ont été abattus respectivement 5, 10, 15 et 21 jours après l'administration. Les animaux de contrôle non traités (un de chaque sexe) ont été abattus 5 et 21 jours après l'administration.

Des échantillons de tissu ont été analysés au moyen de la méthode de la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse [HPLC-MS/MS]. La concentration de résidus d'oxyclozanide dans le foie, le rein, le muscle et la graisse était inférieure aux LMR respectives et à la limite inférieure de quantification 10 et 15 jours après l'administration.

Les taux de résidus étaient également inférieurs aux LMR (et à la limite de quantification) dans le foie, le rein et les muscles le jour 21. Cependant, tous les échantillons de graisses prélevés sur les quatre

animaux traités et sur un des animaux de contrôle mis à mort le jour 21 avaient des taux détectables d'oxyclozanide dont les valeurs étaient supérieures à celles des échantillons de graisses des jours 5, 10 et 15. Les échantillons prélevés sur trois des quatre animaux traités étaient supérieurs à la limite de quantification (l'un de ceux-ci était supérieur à la LMR pour les graisses (20 µg/kg)) et l'échantillon d'un des animaux de contrôle était également supérieur à la LMR.

Les résidus constatés le jour 21 ont été qualifiés d'aberrations et ont été exclus de l'analyse. Il a été rappelé que selon une étude de l'oxyclozanide radiomarquée au carbone 14, mentionnée au paragraphe 25 du rapport public européen d'évaluation de la limite maximale de résidu (EPMAR) relatif à l'oxyclozanide (EMA/MRL/889/03-FINAL)¹, les résidus totaux de 14C-oxyclozanide à quatorze jours étaient tous inférieurs à la LMR et n'ont pas augmenté par la suite. Sur la base de ces données et considérant que, dans l'étude réalisée avec la combinaison médicamenteuse «Nilzan Drench Plus», des résidus ont également été mesurés chez l'animal de contrôle non traité, les résultats constatés dans l'étude «Nilzan Drench Plus» le jour 21 ont été considérés comme des aberrations et ont été exclus de l'analyse.

Compte tenu des anomalies relevées dans l'étude «Nilzan Drench Plus», et notamment du fait que le produit utilisé était une combinaison médicamenteuse (oxyclozanide et lévamisole) et non le monoproduit Zanil (oxyclozanide) et que des résultats anormaux ont été enregistrés le jour 21, il a été jugé approprié d'utiliser un facteur de sécurité suffisante d'au moins 30 % pour déterminer le temps d'attente. Sur la base de cette étude, dans laquelle les résidus constatés dans tous les tissus du jour 10 étaient inférieurs à la LMR, et des données rapportées dans l'EPMAR du CVMP pour l'oxyclozanide (EMA/MRL/889/03-FINAL), où les résidus totaux étaient inférieurs aux LMR dans tous les tissus au 14^e jour, un temps d'attente de 14 jours est retenu.

Un temps d'attente de 14 jours est également étayé par le fait que le même chiffre peut être obtenu par extrapolation en partant du temps d'attente recommandé pour le bétail en tenant compte de la demi-vie de l'oxyclozanide dans les graisses. Cette demi-vie a été calculée comme étant égale à environ 1,1 jour sur la base de l'étude clé relative aux bovins (susmentionnée). L'augmentation de dose entre les bovins et les ovins/caprins étant inférieure au double, une demi-vie (à savoir environ 1 jour) doit être ajoutée au temps d'attente pour la viande et les abats de bovins (13 jours) afin de tenir compte de la différence de dosage. Il a été reconnu que les directives actuelles du CVMP n'abordent pas la question de l'extrapolation d'une espèce majeure vers une autre, qu'aucune demi-vie spécifique à l'espèce n'est disponible pour les graisses d'ovins et que la demi-vie dans les graisses de bovins a été calculée sur la base d'un nombre limité de données ponctuelles.

En résumé, sur la base de l'étude concernant la déplétion des résidus qui a été effectuée pour la combinaison médicamenteuse «Nilzan Drench Plus», considérant les résultats concernant la déplétion des résidus présentés dans l'EPMAR du CVMP pour l'oxyclozanide (EMA/MRL/889/03-FINAL) et compte tenu du temps d'attente recommandé pour les bovins et de la demi-vie estimée dans les graisses, un temps d'attente de 14 jours est recommandé pour la viande et les abats d'ovins.

Les demandeurs/titulaires d'autorisation de mise sur le marché n'ont fourni aucune autre donnée concernant la déplétion des résidus dans la viande et les abats d'ovins.

Données sur la déplétion des résidus dans la viande et les abats de caprins

Les demandeurs/titulaires d'autorisation de mise sur le marché n'ont fourni aucune autre donnée concernant la déplétion des résidus dans la viande et les abats de caprins.

En l'absence de données spécifiques à l'espèce, le CVMP a convenu de recommander l'application chez les caprins du temps d'attente proposé pour la viande et les abats d'ovins, attendu que la posologie

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

(15 mg d'oxyclozanide par kg de poids vif) est identique pour les deux espèces et que, comme indiqué au paragraphe 29 de l'EPMAR du CVMP pour l'oxyclozamide (EMA/MRL/889/03-FINAL), la pharmacocinétique de l'oxyclozanide est jugée similaire chez les ovins et les caprins.

Compte tenu des similitudes pharmacocinétiques existant entre les ovins et les autres ruminants, le temps d'attente de 14 jours qui est recommandé pour la viande et les abats ovins peut donc aussi s'appliquer à la viande et aux abats de caprins. Cette approche pragmatique est jugée appropriée dans le cas de la présente saisine.

Données sur la déplétion des résidus dans le lait de bovins

Deux études conformes aux BPL portant sur la déplétion des résidus chez les bovins ont été soumises.

La première d'entre elles, effectuée en 2000, portait sur le médicament à usage vétérinaire «Zanil Fluke Drench» administré à la dose maximale recommandée de 105 ml de produit par jour et par animal, conformément à la directive 48 du VICH². Les 25 vaches incluses dans l'étude étaient à des stades de lactation divers et leur production de lait variait de moyenne à élevée. Les résidus de lait ont été analysés au moyen de la méthode de la chromatographie en phase liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem [HPLC-MS/MS] avant le traitement et par intervalles de 12 heures jusqu'à 168 heures après l'administration. Des échantillons avec des niveaux de résidus supérieurs à la LMR (10 µg/kg) n'ont été enregistrés pour aucune des vaches des groupes de production moyenne à élevée de lait.

Des taux de résidus supérieurs à la LMR ont été enregistrés chez 3 des 9 vaches du groupe à faible production de lait. Chez ces trois vaches, les taux maxima étaient de respectivement 11,4; 20,26 et 23,2 µg/kg 24 et 48 heures après l'administration et avaient baissé pour se situer en deçà de la LMR lors des sixième, septième et huitième traites suivant l'administration bien que le dernier échantillon ait présenté, avec une valeur de 10,09 µg/kg, un niveau proche de la LMR (10 µg/kg) à la huitième traite suivant l'administration.

Aucune des méthodes statistiques mentionnées dans la note d'orientation du CVMP pour la détermination des temps d'attente pour le lait (EMA/CVMP/473/98)³ n'a pu être appliquée, étant donné que les exigences énoncées dans la directive n'étaient pas rencontrées. Tel a également été le cas lors de la correction des données brutes visant à tenir compte des données sur l'exactitude du lot unique (divergeant considérablement par rapport à l'exactitude en 24 heures). La méthode alternative recommandée dans la note d'orientation du CVMP relative à l'approche à adopter pour l'harmonisation des temps d'attente (EMA/CVMP/036/95)⁴ a donc été suivie.

Le premier moment auquel tous les résidus du lait étaient inférieurs à la LMR était donc 108 heures. Le CVMP a considéré ce chiffre comme un scénario du pire des cas, étant donné qu'il a été déterminé à partir d'un groupe d'animaux qui comportait des vaches peu productives et qu'il n'était donc pas nécessaire d'ajouter un délai de sécurité. Partant, le CVMP a estimé que, sur la base de cette étude, un temps d'attente sûr de 108 heures (4,5 jours) pouvait être retenu pour le lait de bovins.

La deuxième étude, réalisée en 2013, portait sur un produit générique contenant 34 mg/ml d'oxyclozanide (mis sur le marché sous les dénominations Chanil 34 mg/ml suspension orale pour bovins et Ruménil 34 mg/ml suspension orale pour bovins). Le produit a été administré à 22 vaches à la posologie maximale recommandée de 105 ml de produit par animal une fois par jour et conformément à la directive 48 du VICH. Les résidus de lait ont été examinés en utilisant une méthode HPLC-MS/MS avant traitement et par intervalle de 12 heures jusqu'à 72 heures après l'administration.

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](#)

Après traitement, les résidus d'oxyclozanide mesurés dans le lait étaient inférieurs à la LMR à chaque traite. Les taux de résidus les plus élevés (2 µg/kg, soit 1/5e de la LMR) ont été observés sur une vache lors de la seconde traite.

Aucune des méthodes statistiques décrites dans la note d'orientation du CVMP pour la détermination des temps d'attente pour le lait (EMEA/CVMP/473/98) n'a été jugée adéquate pour l'analyse des données compte tenu du grand nombre de concentrations de résidus se situant en-deçà du seuil de quantification. L'utilisation de la méthode alternative a permis de déterminer un temps d'attente de zéro heure sur la base des résultats de cette étude, étant donné que des échantillons ont été prélevés toutes les 12 heures et que les résidus se sont révélés inférieurs à la LMR dès le premier moment.

Les demandeurs/titulaires d'autorisation de mise sur le marché n'ont fourni aucune autre donnée concernant la déplétion des résidus dans le lait de bovins. Alors que ces médicaments à usage vétérinaire (le produit de référence Zanil et ses génériques Chanil/Ruménil) sont des suspensions orales, bioéquivalentes, et doivent avoir des temps d'attente similaires, les deux études concernant la déplétion des résidus ont conduit à des temps d'attente substantiellement différents.

Sur la base des données disponibles concernant la déplétion des résidus, le CVMP a considéré que les taux de résidus d'oxyclozanide sont supérieurs chez les vaches ayant une faible production de lait et que la production journalière de lait a plus d'influence sur les taux de résidus dans le lait que le poids corporel des animaux. Dans la première étude, un groupe de vaches à très faible production de lait a été utilisé (11 à 14 l/jour), tandis que dans la seconde, le taux de production de lait le plus bas était de 16,8 l/jour/animal. Le CVMP a conclu qu'il y avait lieu, pour déterminer le temps d'attente, de tenir compte du scénario du pire des cas, autrement dit, de tenir compte des résidus chez les animaux peu productifs. Le comité a donc conclu que sur la base des données disponibles, un temps d'attente sûr de 108 heures (4,5 jours) pouvait être déterminé pour le lait de bovins.

Données sur la déplétion des résidus dans le lait d'ovins et de caprins

Les demandeurs/titulaires d'autorisation de mise sur le marché n'ont fourni aucune autre donnée concernant la déplétion des résidus dans le lait d'ovins et de caprins.

Afin de préserver la disponibilité du produit, le CVMP a adopté une approche pragmatique consistant à déterminer le temps d'attente pour le lait d'ovins et de caprins en extrapolant les données relatives aux bovins bien que la dose applicable aux ovins et aux caprins (15 mg d'oxyclozanide par kg de poids vif) soit supérieure à celle des bovins (10 mg d'oxyclozanide par kg de poids vif). Conformément à l'EPMAR du CVMP pour l'oxyclozanide (EMEA/MRL/889/03-FINAL), il n'y a pas de différence significative dans les données relatives à la pharmacocinétique et à la déplétion des résidus entre les bovins et les ovins et caprins.

Afin d'atténuer l'incertitude liée à la différence de dosage entre les espèces et les différentes productions de lait et concentrations de graisses dans le lait d'ovins et de caprins par comparaison avec les bovins, le CVMP recommande d'utiliser un facteur de sécurité de 1,5 par comparaison avec le temps d'attente recommandé pour le lait de bovins (108 heures ou 4,5 jours), résultant d'un temps d'attente de 7 jours pour le lait d'ovins et de caprins.

3. Évaluation du rapport bénéfice / risque

Introduction

Il a été demandé au CVMP d'évaluer toutes les données disponibles sur la déplétion des résidus pour le médicament à usage vétérinaire Zanil et noms associés, ainsi que leurs produits génériques, et de recommander les temps d'attente pour le lait, la viande et les abats provenant de bovins, d'ovins et de caprins traités.

Évaluation des bénéfices

Tandis que l'efficacité des produits chez les bovins, ovins et caprins n'a pas été évaluée spécifiquement dans le cadre de cette saisine, les produits en cours d'évaluation ont été considérés efficaces dans le traitement et le contrôle de la fasciolose causée par des douves adultes (*Fasciola* spp.). Les doses recommandées sont de 10 mg d'oxyclozanide par kilo de poids vif pour les bovins et 15 mg d'oxyclozanide par kilo de poids vif pour les ovins et les caprins.

Analyse des risques

La qualité, la sécurité pour les animaux cibles, la sécurité pour l'utilisateur, les risques pour l'environnement et la résistance aux parasites de Zanil et noms associés, ainsi que de leurs produits génériques, n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans la présente procédure de saisine.

Un risque que les taux de résidus dépassent les LMR après certains des temps d'attente approuvés a été établi sur la base des données relatives à la déplétion des résidus dans le lait, la viande et les abats. Lorsque les produits sont administrés aux doses recommandées, les données disponibles ont étayé :

- un temps d'attente de 13 jours pour la viande et les abats de bovins,
- un temps d'attente de 108 heures (4,5 jours) pour le lait de bovins,
- un temps d'attente de 14 jours pour la viande et les abats d'ovins et de caprins,
- un temps d'attente de 7 jours pour le lait d'ovins et de caprins.

Aucun de ces temps d'attente n'est jugé adéquat pour garantir la sécurité du consommateur.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Le CVMP a estimé que les temps d'attente pour le lait, la viande et les abats provenant de bovins, d'ovins et de caprins traités doivent être modifiés de la manière suggérée afin de garantir la sécurité du consommateur.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice-risque

Après avoir examiné les motifs de la saisine et les données disponibles, le CVMP a estimé que les temps d'attente pour le lait, la viande et les abats dérivés de bovins, ovins et caprins traités doivent être modifiés de la manière recommandée de façon à offrir une assurance pour la sécurité du consommateur ;

Le rapport bénéfice/risque global pour les médicaments à usage vétérinaire Zanil et noms associés, ainsi que pour leurs génériques, reste positif sous réserve des changements recommandés dans les informations sur le produit (voir annexe III).

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant ce qui suit :

- sur la base des données disponibles relatives à la déplétion des résidus, le CVMP a estimé que les temps d'attente pour le lait, la viande et les abats dérivés de bovins, d'ovins et de caprins traités doivent être modifiés de façon à garantir la sécurité du consommateur ;
- le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque global des produits faisant l'objet de cette procédure reste positif, sous réserve de la modification des informations sur le produit ;

le CVMP a recommandé des modifications des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires Zanil et noms associés, ainsi que leurs produits dérivés (voir annexe I) consistant à adapter les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les notices, conformément aux modifications des informations sur le produit recommandées, telles que décrites dans l'annexe III.

Annexe III

Modifications des rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Lorsque les bovins, les ovins et/ou les caprins ont déjà été approuvés en tant qu'espèces cibles, il convient d'utiliser la formulation ci-dessous pour l'espèce concernée:

Résumé des caractéristiques du produit

4.11 Temps d'attente

Bovins:

Viande et abats: 13 jours.

Lait: 108 heures (4,5 jours).

Ovins:

Viande et abats: 14 jours.

Lait: 7 jours.

Caprins:

Viande et abats: 14 jours.

Lait: 7 jours.

Étiquetage:

8. TEMPS D'ATTENTE

Bovins:

Viande et abats: 13 jours.

Lait: 108 heures (4,5 jours).

Ovins:

Viande et abats: 14 jours.

Lait: 7 jours.

Caprins:

Viande et abats: 14 jours.

Lait: 7 jours.

Notice:

10. TEMPS D'ATTENTE

Bovins:

Viande et abats: 13 jours.

Lait: 108 heures (4,5 jours).

Ovins:

Viande et abats: 14 jours.

Lait: 7 jours.

Caprins:

Viande et abats: 14 jours.

Lait: 7 jours.