

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmények neveinek,
gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, az állatfajnak, az
alkalmazás módjának és az egyes tagállamokban a
kérelmezők / forgalombahozatali engedély jogosultjainak
felsorolása**

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Ausztria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át
Belgium	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át
Belgium	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Belgium	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át
Bulgária	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh, kecske	Szájon át
Bulgária	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át
Bulgária	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át
Horvátország	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspenzija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Dánia	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Franciaország	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucauze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Franciaország	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Franciaország	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Franciaország	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVABLE POUR BOVINS	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át
Németország	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Magyarország	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Írország	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Írország	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át
Írország	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át
Írország	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Olaszország	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Olaszország	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át
Norvégia	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Lengyelország	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át

EU/EGT tagállam	Kérelmező/Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Portugália	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Románia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Szlovénia	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Szlovénia	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	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Spanyolország	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át
Spanyolország	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	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Hollandia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át

EU / EGT tagállam	Kérelmező/Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Hollandia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Hollandia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Egyesült Királyság	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Egyesült Királyság	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át
Egyesült Királyság	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	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át
Egyesült Királyság	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha	Szájon át
Egyesült Királyság	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	Oxiklozanid	34 mg/ml	Belsőleges szuszpenzió	Szarvasmarha, juh	Szájon át

II. melléklet

Tudományos következtetések és az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóját, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

A Zanil és kapcsolódó nevek, illetve generikus termékeik (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összeglése

1. Bevezetés

A Zanil és kapcsolódó nevek állatgyógyászati készítmények, valamint generikus termékeik belsőleges szuszpenziók, amelyek milliliterenként 34 mg oxiklozanidot tartalmaznak. Az oxiklozanid egy szalicilanilid féregellenes szer, amelyet szarvasmarhákban, juhokban és kecskékben a májmételykór (fasciolózis) kezelésére, valamint a petéket tartalmazó galandféreg (*Moniezia* spp.) szegmensek eltávolítására alkalmaznak.

A *Fasciola hepatica* (köznapi név: májmétely) a fasciolózis kórokozója, amely gazdasági szempontból világszerte az állatállomány egyik legfontosabb féregbetegsége. Az éretlen és az érett mételyek egyaránt károsítják a célállatfajokat. A májmétely elleni védekezés elsődleges módja a mételyölő anyagokat tartalmazó állatgyógyászati készítményekkel végzett kezelés, amelyet a megfelelő állattartási intézkedések (pl. nem legeltetnek alacsonyan fekvő, illetve tavak és patakok közelében fekvő, nedves legelőken) is segítenek.

Szarvasmarhák számára a javasolt adag 10 mg oxiklozanid/testtömeg-kg (10 testtömeg-kg-onként 3 ml készítménynek felel meg), a maximális adag pedig 3,5 g oxiklozanid állategyedenként (állatonként 105 ml készítménynek felel meg). Juhok és kecskék számára a javasolt adag 15 mg oxiklozanid/testtömeg-kg (10 testtömeg-kg-onként 4,4 ml készítménynek felel meg), a maximális adag pedig 0,68 g oxiklozanid állategyedenként (állatonként 20 ml készítménynek felel meg).

Az európai referencia-készítmény a Zanil, amelyet évtizedekkel ezelőtt engedélyeztek az Európai Unió több tagállamában. Franciaország megállapította, hogy a Zanil és kapcsolódó nevek, valamint azok generikus termékei esetében az EU/EGT területén a tagállamok különböző élelmezés-egészségügyi várakozási időket határoztak meg a kezelt szarvasmarhákból és juhokból származó tej, hús és belsőség vonatkozásában. Például szarvasmarha hús és belsőség esetén a jóváhagyott élelmezés-egészségügyi várakozási idők 10 és 28 nap között, a szarvasmarha tej esetén nulla óra és 108 óra között, a juh hús és belsőség esetén 14 és 28 nap között, a juh tej esetén pedig a „nem alkalmazható emberi fogyasztásra szánt tejet termelő juhoknál” kijelentés és 7 nap között mozgott. Kecskék esetében az élelmezés-egészségügyi várakozási idő hús és belsőség vonatkozásában 14 nap, tej vonatkozásában pedig nulla nap.

Figyelembe véve, hogy a Zanilt szájon át alkalmazzák, és feltételezve, hogy a Zanil és generikus készítményeinek biológiai egyenértékűsége elfogadott, Franciaország úgy vélte, hogy a fogyasztók biztonsága érdekében áll, hogy felülvizsgálják a szarvasmarhákra, juhokra és kecskékre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő megfelelőségét, és az állatgyógyászati készítmények bizottsága elé terjesztette az ügyet.

Ezért 2016. szeptember 1-jén Franciaország a 2001/82/EK irányelv 35. cikke szerinti eljárást kezdeményezett a Zanil és kapcsolódó nevek állatgyógyászati készítmények, valamint azok generikus termékei vonatkozásában. Felkérték a CVMP-t, hogy vizsgálja meg az összes rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatot, és tegyen javaslatot az élelmezés-egészségügyi várakozási időkre a kezelt szarvasmarhákból, juhokból és kecskékből származó tej, hús és belsőség esetén.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

Maradékanyag-kiürülés szarvasmarha hús és belsőség esetén

Egy, a helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatot nyújtottak be szarvasmarhák vonatkozásában, amelyet a Zanol Fluke Drench elnevezésű állatgyógyászati készítménnyel végeztek a javasolt adagban (10 mg oxiklozanid/testtömeg-kg). A vizsgálatot 2000-ben végezték 16 kezelt állattal (8 hím és 8 nőstény), a kontroll csoport pedig csoportonként négy kezeletlen állatból állt (két hím és két nőstény).

Négy kezelt állatot (mindkét nemből kettőt) vágta le az alkalmazás után 2, 4, 7 és 10 nappal. A kezeletlen kontroll állatokat (mindegyik nemből egyet) 2 és 10 nap múlva vágta le.

A szövetmintákat egy HPLC-MS/MS analitikai módszer segítségével elemezték. Az oxiklozanid maradékanyagok koncentrációja a májban, a vesében és az izomban a megfelelő maradékanyag-határérték (MRL) alatt volt az alkalmazás után 7 nappal, míg a zsírban található maradékanyagok jóval az MRL alatt voltak a beadás után 10 nappal.

A statisztikai elemzés elvégzése előtt a CVMP a vizsgálat során jelentett, nyers oxiklozanid maradékanyag-koncentrációkat a validálási vizsgálatban értékelt, napok közti pontosság helyett az egy tételen belüli pontossággal korrigálta, mivel ezek az egy tételen belüli pontosságok jelentősen eltérnek a napok közti pontosságtól. Az újrászámított zsíradatokat (az alkalmazás után 2, 4 és 7 nappal) az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) statisztikai szoftverével (WT 1.4) elemezték. Megerősítették a log-linearitást, a varianciák homogenitását és a maradékanyagok normalitását feltételezést, és 12,78 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt kalkuláltak.

Ezért a bizottság úgy vélte, hogy a vizsgálat eredményei alapján a szarvasmarha hús és belsőség számára 13 napos biztonságos élelmezés-egészségügyi várakozási idő javasolható.

A kérelmezők/forgalombahozatali engedély jogosultjai nem nyújtottak be egyéb maradékanyag-kiürülési adatokat a szarvasmarha hús és belsőség vonatkozásában.

Maradékanyag-kiürülés juh hús és belsőség esetén

Egy, a helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatot nyújtottak be juhok vonatkozásában, amelyet a Nilzan Drench Plus nevű állatgyógyászati készítménnyel végeztek, amely oxiklozanidot (3,1% w/v) és levamisolt (1,5% w/v) tartalmazó, kombinációs készítmény. A Nilzan Drench Plus készítményt szájon át adták be a juhoknak a javasolt, egyszeri 15 mg oxiklozanid/testtömeg-kg és 7,5 mg levamisol/testtömeg-kg adagban. A vizsgálatot 2000-ben végezték 16 kezelt állattal (8 hím és 8 nőstény), a kontroll csoport pedig négy kezeletlen állatból állt (két hím és két nőstény).

Négy kezelt állatot (mindkét nemből kettőt) vágta le az alkalmazás után 5, 10, 15 és 21 nappal. A kezeletlen kontroll állatokat (mindegyik nemből egyet) 5 és 21 nap múlva vágta le.

A szövetmintákat egy HPLC-MS/MS analitikai módszer segítségével elemezték. Az oxiklozanid koncentrációja a májban, a vesében, az izomban és a zsírban a megfelelő MRL és a mennyiségi kimutathatóság alsó határa alatt volt az alkalmazás 10 és 15 nappal.

A maradékanyag-szintek az MRL (és a mennyiségi kimutathatóság alsó határa) alatt voltak a májban, a vesében és az izomban a 21. napon. Azonban a 21. napon levágott, négy kezelt állatból és a kontroll állatok egyikéből származó zsírminták mérhető oxiklozanid szinteket mutattak, és az értékek magasabbak voltak, mint az 5., 10. és 15. napi zsírmintákban. A négy kezelt állat közül háromból vett mintákban az értékek a mennyiségi kimutathatóság alsó határa felett voltak (egy esetben a zsírra

vonatkozó MRL (20 µg/kg) felett), és az egyik kontroll állatból vett minta szintje szintén az MRL felett volt.

A 21. napon mért maradékanyag-szinteket kiugró értékeknek tartották, és kizárták azokat az elemzésből. Megjegyezték, hogy egy izotóppal jelölt ¹⁴C-oxiklozanid vizsgálat, amelyről az oxiklozanidra vonatkozóan a CVMP európai nyilvános MRL értékelő jelentésben (EPMAR) (EMA/MRL/889/03-FINAL)¹ számoltak be, arra utal, hogy az összes ¹⁴C-oxiklozanid maradékanyagok az MRL alatt voltak a 14. napon és később nem emelkedtek. Ez alapján, figyelembe véve, hogy a Nilzan Drench Plus kombinációs készítménnyel végzett vizsgálatban maradékanyagokat mértek a kezeletlen kontrollokban is, a Nilzan Drench Plus vizsgálatban a 21. napon talált eredményeket kiugró értékeknek tartották, és kizárták azokat az elemzésből.

A Nilzan Drench Plus vizsgálatban észlelt hiányosságok tekintetében, nevezetesen annak a ténynek a fényében, hogy a használt termék egy kombinációs készítmény (oxiklozanid és levamiszol) volt a monokészítmény, a Zanil (oxiklozanid) helyett, és abnormális eredményeket kaptak a 21. napon, legalább 30%-os elégséges biztonsági tényező használatát tartották megfelelőnek az élelmezés-egészségügyi várakozási idő levezetéséhez. Ezen vizsgálat alapján, amelyben a maradékanyagok minden szövetben az MRL alatt voltak a 10. napon, valamint az oxiklozanidra vonatkozó CVMP EPMAR-ban (EMA/MRL/889/03-FINAL) jelentett adatok alapján, amelyben a teljes maradékanyag-szintek az MRL alatt voltak minden szövetben a 14. napon, a 14 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt tartották meg.

A 14 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt az a tény is alátámasztja, hogy ugyanezt az értéket lehet elérni, ha a szarvasmarhára vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időt extrapolálják, figyelembe véve az oxiklozanid féléletidejét a zsírban. A pivotális szarvasmarha vizsgálat alapján (amelyről a fentiekben beszámoltunk) a féléletidőt körülbelül 1,1 napban határozták meg. Mivel a dózisznövekedés a szarvasmarhák és a juhok/kecskék között kevesebb mint kétszeres, egyszeres féléletidőt (azaz körülbelül 1 napot) kell hozzáadni a szarvasmarha húsról és belsőségre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időhöz (13 nap) az adagok eltérésének kompenzálására. Elismerték, hogy a jelenlegi CVMP iránymutatások nem tárgyalják az egyik nagy fajról egy másikra történő extrapolációt, nem áll rendelkezésre fajspecifikus féléletidő a juh zsírszövet esetében, valamint a szarvasmarha zsírra vonatkozó féléletidőt korlátozott számú adatpont alapján számították ki.

Összefoglalva, a Nilzan Drench Plus kombinációs készítménnyel végzett maradékanyag-kiürülési vizsgálat alapján, figyelembe véve az oxiklozanidra vonatkozó CVMP EPMAR-ban (EMA/MRL/889/03-FINAL) szereplő maradékanyag-kiürülési eredményeket, valamint a szarvasmarhák esetén javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási időt és becsült féléletidőt a zsírban, a juh hús és belsőség esetén 14 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő javasolt.

A kérelmezők/forgalombahozatali engedély jogosultjai nem nyújtottak be egyéb maradékanyag-kiürülési adatokat a juh hús és belsőség vonatkozásában.

Maradékanyag-kiürülési adatok kecske hús és belsőség esetén

A kérelmezők/forgalombahozatali engedély jogosultjai nem nyújtottak be maradékanyag-kiürülési adatokat a kecske hús és belsőség vonatkozásában.

Fajspecifikus adatok hiányában a CVMP egyetértett abban, hogy a juh hús és belsőség esetén javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási idő alkalmazását javasolja kecskék esetében, mivel a dózis (15 mg oxiklozanid/testtömeg-kg) megegyezik a két fajnál, és az oxiklozanidra vonatkozó CVMP EPMAR 29. bekezdésében leírtaknak megfelelően az oxiklozanid farmakokinetikáját hasonlóan tartják juhok és kecskék esetében.

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

Ezért a juhok és egyéb kérődzők közötti farmakokinetikai hasonlóságok alapján a juh hús és belsőség esetén javasolt, 14 napos ételmezés-egészségügyi várakozási idő a kecske hús és belsőség vonatkozásában is alkalmazható. Úgy vélték, hogy ez pragmatikus megközelítést képvisel, amely megfelelő a jelen betérjesztés esetében.

Maradékanyag-kiürülési adatok szarvasmarha tej esetében

Két, a helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatot nyújtottak be szarvasmarhák esetében.

Az első vizsgálatot 2000-ben végezték a Zani Fluke Drench nevű állatgyógyászati készítménnyel a maximális, állatonként 105 ml-es javasolt dóziszvolumennel és a VICH 48. iránymutatásnak² megfelelően. A vizsgálatba bevont 25 tehén a laktáció különböző stádiumában volt alacsonytól magasig terjedő tejhozammal. A tejben lévő maradékanyagokat egy HPLC-MS/MS analitikai módszerrel vizsgálták a kezelés előtt, majd az alkalmazás után 12 óránként 168 óráig. A közepes vagy magas tejhozamú csoportban lévő tehenek egyikénél sem mutattak a minták az MRL (10 µg/kg) feletti maradékanyag-szinteket.

Az alacsony tejhozamú csoportban a 9 tehén közül háromnál az MRL feletti maradékanyag-szinteket mértek. Ennél a három tehenél a maximális szint az alkalmazás után 24 és 48 órával 11,4, 20,26 és 23,2 µg/kg volt, a maradékanyag-szintek pedig az MRL alá csökkentek az alkalmazás utáni 6., 7. vagy 8. fejés idejére, bár az utolsó minta 10,09 µg/kg szintet mutatott, közel az MRL értékéhez (10 µg/kg) az alkalmazás utáni 8. fejésnél.

A tejjre vonatkozó ételmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásáról szóló CVMP iránymutatásban (EMA/CVMP/473/98)³ említett statisztikai módszerek egyikét sem lehetett alkalmazni, mivel az iránymutatásban leírt követelmények egyike sem teljesült. Ez a helyzet állt fenn akkor is, amikor a nyers adatokat korrigálták, hogy figyelembe vegyék az egy tételben belüli pontossági adatokat (amelyekről kiderült, hogy jelentősen eltérnek a napok közti pontosságtól). Ezáltal az ételmezés-egészségügyi várakozási idő harmonizációjára irányuló megközelítéssel kapcsolatos CVMP iránymutatás (EMA/CVMP/036/95)⁴ szerinti alternatív módszert követték.

Az első időpont, amelynél a tejben minden maradékanyag szintje az MRL alatt volt, 108 óra volt. A CVMP úgy vélte, hogy ez az érték a legkedvezőtlenebb helyzetet képviseli, mivel alacsony hozamú teheneket is magukban foglaló állatcsoportból vezették le, és ennek következtében biztonsági határ használata nem volt szükséges. A CVMP ezért úgy ítélte meg, hogy ezen vizsgálat alapján 108 napos ételmezés-egészségügyi várakozási idő vezethető le a szarvasmarha tej esetében.

A második vizsgálatot 2013-ban végezték egy 34 mg/ml oxiklozanidot tartalmazó, generikus készítménnyel (Chaniil 34 mg/ml belsőleges szuszpenzió szarvasmarhák számára és Rumenil 34 mg/ml belsőleges szuszpenzió szarvasmarhák számára nevek alatt vannak forgalomban). A készítményt 22 tehénnek adták be a maximális, állatonként 105 ml-es javasolt dóziszvolumenben a VICH 48. iránymutatásnak megfelelően. A tejben lévő maradékanyagokat egy HPLC-MS/MS analitikai módszerrel vizsgálták a kezelés előtt, majd az alkalmazás után 12 óránként 72 óráig. A kezelés után az oxiklozanid maradékanyagok szintje a tejben az MRL alatt volt minden fejésnél. A legmagasabb maradékanyag-szintet (2 µg/kg, azaz az MRL ötöde) egy tehenél figyeltek meg a második fejésnél.

A tejjre vonatkozó ételmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásáról szóló CVMP iránymutatásban (EMA/CVMP/473/98) leírt statisztikai módszerek egyikét sem tartották megfelelőnek az adatok elemzéséhez a mérhetőség alsó határa (LOQ) alá eső maradékanyag-koncentrációk nagy

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](#)

száma miatt. Az alternatív módszer segítségével a vizsgálat eredményei alapján nulla órás élelmezés-egészségügyi várakozási időt lehetett levezetni, mivel a tejmintákat 12 óránként gyűjtötték be, és még az első időpontban is az MRL alatt voltak a maradékanyag-szintek.

A kérelmezők/forgalombahozatali engedély jogosultjai nem nyújtottak be egyéb maradékanyag-kiürülési adatokat a szarvasmarha tej vonatkozásában. Míg az állatgyógyászati készítmények (a referencia-készítmény, a ZaniL és annak generikumai, a ChaniL/Rumenil) belsőleges szuszpenziók, biológiailag egyenértékűek és hasonló élelmezés-egészségügyi várakozási időkkel kellene rendelkezniük, a két maradékanyag-kiürülési vizsgálat jelentősen eltérő élelmezés-egészségügyi várakozási időket eredményezett.

A rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatok alapján a CVMP úgy vélte, hogy az oxiklozanid maradékanyag-szintek magasabbak voltak az alacsony tejhozamú teheneknél, és a napi tejhozam nagyobb befolyással van a tejben található maradékanyagok szintjére, mint az állatok testtömege. Az első vizsgálatban egy alacsony tejhozamú tehenekből álló csoportot használtak (11-14 l/nap), a második vizsgálatban pedig a legalacsonyabb tejhozam 16,8 l/nap/állat volt. A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásához a legkedvezőtlenebb helyzetet kell számításba venni, azaz figyelembe kell venni a maradékanyagokat az alacsony tejhozamú állatoknál. Ezért a bizottság úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján a szarvasmarha tej vonatkozásában 108 órás (4,5 napos) biztonságos élelmezés-egészségügyi várakozási idő vezethető le.

Maradékanyag-kiürülési adatok juh és kecske tej esetében

A kérelmezők/forgalombahozatali engedély jogosultjai nem nyújtottak be maradékanyag-kiürülési adatokat a juh és kecske tej vonatkozásában.

A termék elérhetőségének fenntartására való tekintettel a CVMP egy pragmatikus megközelítést követett, elfogadva a szarvasmarha tejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő extrapolációját juhokra és kecskékre azon tény ellenére, hogy a juhoknál és kecskéknél alkalmazott dózis (15 mg oxiklozanid/testtömeg-kg) magasabb, mint a szarvasmarhák esetében (10 mg oxiklozanid/testtömeg-kg). Az oxiklozanidra vonatkozó CVMP EPMAR (EMA/MRL/889/03-FINAL) szerint a farmakokinetika és a maradékanyag-kiürülési adatok nem térnek el jelentősen a szarvasmarhák, juhok és kecskék esetében.

Az egyes fajok eltérő adagja, valamint a szarvasmarhákhoz képest a juhok és kecskék esetén a különböző tejhozam és a tej eltérő zsírkoncentrációja miatti bizonytalanságok mérséklése érdekében a CVMP 1,5-szeres biztonsági tényező használatát javasolja a szarvasmarha tej esetében javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási időhöz (108 óra vagy 4,5 nap) képest, ami 7 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt eredményez a juhokból és kecskékből származó tej esetében.

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

Felkérték a CVMP-t, hogy vizsgálja meg az összes rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatot a ZaniL és kapcsolódó nevek állatgyógyászati készítmények, valamint azok generikus termékei vonatkozásában, és tegyen javaslatot az élelmezés-egészségügyi várakozási időkre a kezelt szarvasmarhákból, juhokból és kecskékből származó tej, hús és belsőség esetén.

Az előnyök értékelése

Bár a készítmények hatásosságát szarvasmarhákban, juhokban és kecskéknél nem vizsgálták célzottan a jelen betérjesztés részeként, az értékelés alatt álló készítményeket hatékonyak tartják a kifejezett

mételyek (*Fasciola* spp.) által okozott faszciolózis kezelésében és kontrolljában. A javasolt dózis szarvasmarhák esetében 10 mg oxiklozanid/ttkg, juhok és kecskék esetében pedig 15 mg oxiklozanid/ttkg.

Kockázatértékelés

A jelen betérjesztési eljárásban nem vizsgálták a Zanil és kapcsolódó nevek, valamint azok generikus termékei minőségét, a célállatfajok biztonságát, a fogyasztók biztonságát, a környezeti kockázatot és a paraziták rezisztenciáját.

A tejre, húsról és belsőszégre vonatkozóan benyújtott maradékanyag-kiürülési adatok alapján egyes jóváhagyott élelmezés-egészségügyi várakozási idők után az MRL-t meghaladó maradékanyag-szintek kockázatát azonosították. A készítményeket a javasolt adagban alkalmazva a rendelkezésre álló adatok az alábbiakat támasztották alá:

- szarvasmarha hús és belsőszégre élelmezés-egészségügyi várakozási idő 13 nap;
- szarvasmarha tej élelmezés-egészségügyi várakozási idő 108 óra (4,5 nap);
- juh és kecske hús és belsőszégre élelmezés-egészségügyi várakozási idő 14 nap;
- juh és kecske tej élelmezés-egészségügyi várakozási idő 7 nap.

Ezeket az élelmezés-egészségügyi várakozási időket megfelelőnek tartották a fogyasztók biztonságának szavatolására.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

A CVMP úgy ítélte meg, hogy a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében a kezelt szarvasmarhákból, juhokból és kecskékből származó tejre, húsról és belsőszégre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időket a javasoltnak megfelelően kell módosítani.

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

A betérjesztés indoklása és a rendelkezésre álló adatok vizsgálatát követően a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében a kezelt szarvasmarhákból, juhokból és kecskékből származó tejre, húsról és belsőszégre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időket a javasoltnak megfelelően kell módosítani.

A Zanil és kapcsolódó nevek állatgyógyászati készítmények, valamint azok generikus termékeinek átfogó előny-kockázat profilja pozitív marad a terméktájékoztató javasolt módosításai mellett (lásd III. melléklet).

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalását, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatok alapján a CVMP úgy ítélte meg, hogy a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében a kezelt szarvasmarhákból, juhokból és kecskékből származó tejre, húsról és belsőszégre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időket módosítani kell.
- A CVMP úgy vélte, hogy a jelen betérjesztés által érintett állatgyógyászati készítmények általános előny-kockázat profilja pozitív marad a terméktájékoztató módosításai mellett.

A CVMP a Zanil és kapcsolódó nevek állatgyógyászati készítmények, illetve generikus termékeik (lásd I. melléklet) forgalombahozatali engedélyének módosítását javasolta az állatgyógyászati készítmény jellemzői összefoglalójának, a címkeszövegeknek és a használati utasításoknak a terméktájékoztatóval összhangban ajánlott módosítása céljából, a III. melléklet alapján.

III. melléklet

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója, a címkeszöveg és a használati utasítás érintett részeinek módosításai

Az érintett fajokra vonatkozó, alábbi megfogalmazást kell használni, ha a szarvasmarhát, juhot és kecskét célállatfajként már korábban engedélyezték:

Állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Szarvasmarha:

Hús és belsőség: 13 nap.

Tej: 108 óra (4,5 nap).

Juh:

Hús és belsőség: 14 nap.

Tej: 7 nap.

Kecske:

Hús és belsőség: 14 nap.

Tej: 7 nap.

Címkeszöveg:

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Szarvasmarha:

Hús és belsőség: 13 nap.

Tej: 108 óra (4,5 nap).

Juh:

Hús és belsőség: 14 nap.

Tej: 7 nap.

Kecske:

Hús és belsőség: 14 nap.

Tej: 7 nap.

Használati utasítás:

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Szarvasmarha:

Hús és belsőség: 13 nap.

Tej: 108 óra (4,5 nap).

Juh:

Hús és belsőség: 14 nap.

Tej: 7 nap.

Kecske:

Hús és belsőség: 14 nap.

Tej: 7 nap.