

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, delle vie di somministrazione e dei richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale
Belgio	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale
Belgio	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Belgio	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale
Bulgaria	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini, caprini	Orale
Bulgaria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale
Bulgaria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale
Croazia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspensija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Danimarca	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Francia	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Francia	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Francia	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Francia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVABLE POUR BOVINS	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale
Germania	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Ungheria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Irlanda	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale
Irlanda	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Italia	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Italia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale
Norvegia	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horshlom 2970 Denmark	Distocur	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Polonia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Portogallo	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Romania	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Slovenia	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Slovenia	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	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Spagna	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale
Spagna	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	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Paesi Bassi	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale
Paesi Bassi	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Paesi Bassi	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Regno Unito	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Regno Unito	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale
Regno Unito	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	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale
Regno Unito	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Orale

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Regno Unito	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	Ossiclozanide	34 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Orale

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Sintesi generale della valutazione scientifica di Zanil e denominazioni associate, e relativi prodotti generici (Vedere Allegato I)

1. Introduzione

I medicinali veterinari Zanil e denominazioni associate, e relativi prodotti generici sono sospensioni orali contenenti 34 mg di ossiclozanide per ml. Ossiclozanide è un salicilanilide antelmintico, utilizzato per il trattamento della fasciolosi in bovini, ovini e caprini nonché per l'eliminazione dei segmenti della tenia gravida (*Moniezia* spp).

Fasciola hepatica (nome comune: distoma epatico) è l'agente eziologico della fasciolosi, una delle malattie elmintiche con il maggior impatto economico sul bestiame a livello mondiale. Entrambi i distomi immaturi e maturi sono dannosi per le specie bersaglio. Il controllo del distoma epatico si ottiene principalmente attraverso il trattamento con medicinali per uso veterinario contenenti sostanze distomicide ed è anche favorito da appropriate misure zootecniche (ad esempio non utilizzando pascoli a bassa quota né pascoli umidi vicino a stagni e ruscelli).

Per il bestiame la dose raccomandata è di 10 mg di ossiclozanide per kg di peso corporeo (equivalente a 3 ml di prodotto per 10 kg di peso corporeo) con una dose massima di 3,5 g di ossiclozanide per animale (equivalente a 105 ml di prodotto per animale). Per gli ovini e i caprini la dose raccomandata è di 15 mg di ossiclozanide per kg di peso corporeo (equivalente a 4,4 ml di prodotto per 10 kg di peso corporeo) con una dose massima di 0,68 g di ossiclozanide per animale (equivalente a 20 ml di prodotto per animale).

Il medicinale di riferimento europeo è Zanil, autorizzato per decenni in diversi Stati membri dell'Unione europea. La Francia ha osservato che per Zanil e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, gli Stati membri in tutta l'UE e nel SEE hanno stabilito diversi tempi di attesa per latte, carne e visceri derivati da bovini e ovini trattati. Ad esempio, per carne e visceri bovini i tempi di attesa approvati variavano da 10 giorni a 28 giorni, per il latte bovino da zero ore a 108 ore, per la carne e le visceri ovini da 14 giorni a 28 giorni; per il latte di pecora dalla disposizione "da non utilizzare in animali della specie ovina che producono latte destinato al consumo umano" a 7 giorni. Per i caprini è previsto un tempo di attesa di carne e visceri di 14 giorni e il tempo di attesa del latte è di zero giorni.

Tenuto conto del fatto che Zanil viene somministrato per via orale e presupponendo che la bioequivalenza tra Zanil e i relativi medicinali generici sia accettata, la Francia ha ritenuto che sia nell'interesse della sicurezza dei consumatori riesaminare l'adeguatezza dei periodi di attesa per bovini, ovini e caprini e ha deferito la questione al comitato per i medicinali per uso veterinario (CVMP).

Pertanto, il 1° settembre 2016, la Francia ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE, per i medicinali veterinari Zanil e denominazioni associate, e relativi prodotti generici. Al CVMP è stato chiesto di esaminare tutti i dati disponibili sulla deplezione dei residui e di raccomandare i tempi di attesa per latte, carne e visceri derivati da bovini, ovini e caprini trattati.

2. Discussione dei dati disponibili

Deplezione dei residui nella carne e nei visceri di bovini

È stato presentato uno studio sulla deplezione dei residui conforme alla buona pratica di laboratorio (GLP) nei bovini, condotto con il medicinale veterinario "Zanil Fluke Drench" alla dose raccomandata (10 mg di ossiclozanide per kg di peso corporeo). Lo studio è stato condotto nel 2000 su sedici animali

trattati (8 maschi e 8 femmine) e un gruppo di controllo composto da quattro animali non trattati per gruppo (due maschi e due femmine).

Quattro animali trattati (due di ciascun sesso) sono stati macellati dopo 2, 4, 7 e 10 giorni dalla somministrazione. Gli animali di controllo non trattati (uno di ciascun sesso) sono stati macellati dopo 2 e 10 giorni dalla somministrazione.

I campioni di tessuto sono stati analizzati utilizzando un metodo analitico HPLC-MS/MS. La concentrazione di residui di ossiclozanide nel fegato, nel rene e nel muscolo era inferiore ai rispettivi limiti massimi di residui (LMR) 7 giorni dopo la somministrazione, mentre i residui nel grasso erano ben al di sotto dei LMR 10 giorni dopo la somministrazione.

Prima di eseguire l'analisi statistica, il CVMP ha corretto le concentrazioni grezze di residui di ossiclozanide riportate nello studio indicando il valore di concentrazione esatto per singolo batch anziché il valore esatto interdipendente valutato nello studio di convalida, in quanto tali valori di concentrazione esatti per singolo batch differiscono notevolmente dai valori esatti interdipendenti. I dati relativi al grasso ricalcolati (2, 4 e 7 giorni dopo la somministrazione) sono stati analizzati tramite il software statistico in uso presso EMA (WT 1.4). Sono state confermate le ipotesi di linearità del registro, omogeneità delle varianze e normalità dei residui ed è stato calcolato un tempo di attesa di 12,78 giorni.

Pertanto, il comitato ha ritenuto che, sulla base dei risultati di questo studio, si possa raccomandare un tempo di attesa sicuro di 13 giorni per carne e visceri bovini.

Nessun altro dato di deplezione dei residui presenti nella carne e nei visceri bovini è stato fornito dai richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Deplezione dei residui nella carne e nei visceri di suini

È stato presentato uno studio di deplezione dei residui conforme alla GLP negli ovini, svolto per il medicinale veterinario "Nilzan Drench Plus", un medicinale combinato contenente ossiclozanide (3,1 % w/v) e levamisolo (1,5 % w/v). Il prodotto "Nilzan Drench Plus" è stato somministrato agli ovini per via orale alla singola dose raccomandata di 15 mg di ossiclozanide per kg di peso corporeo e di 7,5 mg di levamisolo per kg di peso corporeo. Lo studio è stato condotto nel 2000 su sedici animali trattati (8 maschi e 8 femmine) e un gruppo di controllo composto da quattro animali non trattati (due maschi e due femmine).

Quattro animali trattati (due di ciascun sesso) sono stati macellati 5, 10, 15 e 21 giorni dopo la somministrazione. Gli animali di controllo non trattati (uno di ciascun sesso) sono stati macellati dopo 5 e 21 giorni.

I campioni di tessuto sono stati analizzati utilizzando un metodo analitico HPLC-MS/MS. La concentrazione di residui di ossiclozanide nel fegato, nel rene, nel muscolo e nel grasso era inferiore ai rispettivi LMR e al limite inferiore di quantificazione 10 e 15 giorni dopo la somministrazione.

Anche i livelli di residui erano al di sotto dei LMR (e del limite di quantificazione) nel fegato, nel rene e nel muscolo al giorno 21. Tuttavia, tutti i campioni di grasso dei quattro animali trattati e di uno degli animali di controllo sacrificati al giorno 21 presentavano livelli rilevabili di ossiclozanide, con valori superiori ai campioni di grasso dei giorni 5, 10 e 15. I campioni di tre dei quattro animali trattati erano al di sopra del limite di quantificazione (uno di essi era al di sopra dei LMR per il grasso (20 µg/kg)) e anche il campione di uno degli animali di controllo era al di sopra dei LMR.

I residui al giorno 21 sono stati considerati come valori fuori scala e sono stati esclusi dall'analisi. È stato osservato che uno studio su ¹⁴C-ossiclozanide radiomarcato, riportato al paragrafo 25 della relazione pubblica europea di valutazione sui LMR (EPMAR) del comitato per i medicinali veterinari per

l'ossiclozanide (EMEA/MRL/ 889/03-FINAL)¹ indica che tutti i residui totali di ¹⁴C-ossiclozanide erano al di sotto dei LMR dopo 14 giorni e non sono in seguito aumentati. Su tale base, considerando che nello studio con il medicinale combinato "Nilzan Drench Plus", i residui sono stati misurati anche nel controllo non trattato, i risultati osservati nello studio "Nilzan Drench Plus" al giorno 21 sono stati considerati valori fuori scala ed esclusi dalle analisi.

In considerazione delle carenze rilevate nello studio "Nilzan Drench Plus", ossia il fatto che il medicinale utilizzato sia un medicinale combinato (ossiclozanide e levamisolo) anziché il medicinale singolo Zaniil (ossiclozanide) e che al giorno 21 siano stati ottenuti risultati anomali, l'uso di un coefficiente di sicurezza sufficiente di almeno il 30 % è stato considerato appropriato nella derivazione del tempo di attesa. Sulla base di questo studio, in cui i residui presenti in tutti i tessuti erano al di sotto dei LMR al giorno 10 e dei dati riportati nell'EPMAR sull'ossiclozanide (EMEA/MRL/889/03-FINAL) del comitato per i medicinali veterinari (CVMP) in cui i residui totali erano inferiori ai LMR in tutti i tessuti al punto di riferimento di 14 giorni, viene mantenuto un tempo di attesa di 14 giorni.

Il tempo di attesa di 14 giorni è inoltre supportato dal fatto che la stessa cifra può essere ottenuta estrapolando dal tempo di attesa raccomandato per i bovini, prendendo in considerazione l'emivita dell'ossiclozanide nel grasso. Questa emivita è stata calcolata per circa 1,1 giorni sulla base dello studio cardine condotto sui bovini (riportato in precedenza). Poiché l'aumento della dose tra bovini e ovini/caprini è inferiore al doppio, è necessario aggiungere un'emivita (ossia circa un giorno) al tempo di attesa per carne e visceri bovini (13 giorni) per compensare la differenza di dose. È stato riconosciuto che l'estrapolazione da una specie principale a un'altra non è discussa nelle linee guida attuali del comitato per i medicinali veterinari, che non è disponibile nessuna emivita specifica per il grasso ovino e che l'emivita del grasso bovino è stata calcolata sulla base di un numero limitato di punti dati.

In sintesi, sulla base dello studio sulla deplezione dei residui effettuato con il medicinale combinato "Nilzan Drench Plus", considerando i risultati di deplezione dei residui presentati nell'EPMAR del comitato per la valutazione dei medicinali veterinari per l'ossiclozanide (EMEA/MRL/889/03-FINAL) e tenendo conto del tempo di attesa raccomandato per i bovini e l'emivita stimata del grasso è consigliato un tempo di attesa di 14 giorni per carne e visceri ovini.

Non è stato fornito alcun altro dato sulla deplezione dei residui presenti in carne e visceri ovini da parte dei richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Dati sulla deplezione dei residui nella carne e nei visceri di caprini

Non è stato fornito alcun altro dato di deplezione dei residui presenti in carne e visceri caprini da parte dei richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In assenza di dati specifici sulle specie, il CVMP ha convenuto di raccomandare l'applicazione del tempo di attesa di carne e visceri proposto per gli ovini anche ai caprini poiché il regime di somministrazione (15 mg di ossiclozanide per kg di peso corporeo) è lo stesso in entrambe le specie e, come riportato al paragrafo 29 dell'EPMAR del CVMP per l'ossiclozanide (EMEA/MRL/889/03-FINAL) la farmacocinetica dell'ossiclozanide è considerata simile negli ovini e nei caprini.

Pertanto, sulla base delle somiglianze farmacocinetiche tra caprini e altri ruminanti, il tempo di attesa di 14 giorni raccomandato per carni e visceri ovini può essere applicato anche per carne e visceri caprini. Questo è considerato un approccio pragmatico, appropriato nel caso di tale rinvio.

Dati sulla deplezione dei residui nel latte bovino

Sono stati presentati due studi di deplezione dei residui conformi alla GLP nei bovini.

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

Il primo studio è stato condotto nel 2000 con il medicinale veterinario "Zanil Fluke Drench" al singolo volume massimo raccomandato di dosaggio di 105 ml di prodotto per animale e in conformità alla linea guida della VICH 48.² Le 25 vacche incluse nello studio si trovavano in diverse fasi di lattazione con livelli di resa lattiera bassi o alti. I residui del latte sono stati analizzati utilizzando un metodo analitico HPLC-MS/MS prima del trattamento e a intervalli di 12 ore fino a 168 ore dopo la somministrazione. In nessuna delle vacche nei gruppi di resa lattiera media o alta di latte sono stati riscontrati campioni con livelli di residuo superiori ai LMR (10 µg/kg).

Nel gruppo di resa lattiera bassa, 3 vacche su 9 presentavano livelli residui al di sopra dei LMR. In queste 3 vacche i livelli massimi sono stati pari a 11,4; 20,26 e 23,2 µg/kg dopo 24 ore e 48 ore dalla somministrazione e i livelli di residui sono scesi al di sotto dei LMR a partire dalla sesta, settima o ottava mungitura dopo la somministrazione, anche se l'ultimo campione ha presentato un livello di 10,09 µg/kg, prossimo ai LMR (di 10 µg/kg) all'ottava mungitura dopo la somministrazione.

Non è possibile applicare alcuno dei metodi statistici menzionati nella nota esplicativa del CVMP per la determinazione dei tempi di attesa per il latte (EMEA/CVMP/473/98)³ in quanto non sono stati rispettati i requisiti descritti nella linea guida. Ciò si è verificato anche quando i dati grezzi sono stati corretti per tener conto dei dati di precisione relativi a un singolo batch (dati che hanno registrato una deviazione significativa rispetto alla precisione dei valori interdipendenti). Pertanto, è stato seguito il metodo alternativo in base alla nota esplicativa del CVMP per orientare l'approccio all'armonizzazione dei tempi di attesa (EMEA/CVMP/036/95)⁴

Il primo punto di riferimento in cui tutti i residui del latte erano al di sotto dei LMR era di 108 ore. Il CVMP ha ritenuto che questa cifra rappresentasse uno scenario peggiore in quanto è stato derivato da un gruppo di animali che includevano vacche a bassa resa lattiera e che pertanto non fosse necessaria l'aggiunta di un intervallo di tempo di sicurezza. Il CVMP ha pertanto ritenuto che, in base a questo studio, potesse essere calcolato un tempo di attesa sicuro di 108 ore (4,5 giorni) per il latte bovino.

Il secondo studio è stato condotto nel 2013 con un medicinale generico contenente ossiclozanide 34 mg/ml (commercializzato con le denominazioni Chanil 34 mg/ml sospensione orale per bovini e Rumenil 34 mg/ml sospensione orale per bovini). Il medicinale è stato somministrato a 22 vacche al singolo volume di dose massima raccomandato di 105 ml di prodotto per animale e conformemente alla linea guida 48 della VICH. I residui di latte sono stati analizzati utilizzando un metodo analitico HPLC-MS/MS prima del trattamento e a intervalli di 12 ore fino a 72 ore dopo la somministrazione. Dopo il trattamento, i residui dell'ossiclozanide nel latte erano al di sotto dei LMR per tutte le mungiture. I livelli di residui più elevati (2 µg/kg, cioè 1/5 dei LMR) sono stati osservati in una vacca alla seconda mungitura.

Nessuno dei metodi statistici descritti nell'osservazione del CVMP per la determinazione dei tempi di attesa per il latte (EMEA/CVMP/473/98) è stato considerato appropriato per l'analisi dei dati a causa dell'elevato numero di concentrazioni residue inferiori al limite di quantificazione (LOQ). Utilizzando il metodo alternativo, in base ai risultati di questo studio, potrebbe essere derivato un tempo di attesa di zero ore in quanto i campioni di latte sono stati prelevati ogni 12 ore e anche al primo punto di riferimento, i residui sono stati considerati al di sotto dei LMR.

Non è stato fornito alcun altro dato sulla deplezione dei residui nel latte bovino da parte dei richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Mentre questi medicinali veterinari (il medicinale di riferimento Zanil e i relativi prodotti generici Chanil/Rumenil) sono sospensioni orali,

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 (EMEA/CVMP/473/98) - [link](#)

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

bioequivalenti e dovrebbero avere tempi di attesa simili, i due studi sulla deplezione dei residui hanno portato a tempi di attesa sostanzialmente diversi.

Sulla base dei dati disponibili sulla deplezione dei residui, il CVMP ha ritenuto che i livelli di residuo dell'ossiclozanide fossero più elevati nelle vacche con una resa lattiera bassa e che la resa lattiera giornaliera avesse maggiore influenza sui livelli di residuo del latte rispetto al peso corporeo degli animali. Nel primo studio è stato utilizzato un gruppo di vacche con una resa lattiera molto bassa (da 11 a 14 l al giorno) mentre nel secondo studio la resa lattiera più bassa era di 16,8 l al giorno per animale. Il CVMP ha concluso che per la determinazione del tempo di attesa deve essere preso in considerazione lo scenario peggiore, ossia occorre considerare i residui in animali a bassa resa lattiera. Pertanto, il comitato ha ritenuto che, sulla base dei dati disponibili, potesse essere ricavato un tempo di attesa sicuro di 108 ore (4,5 giorni) per il latte bovino.

Dati sulla deplezione dei residui nel latte ovino e caprino

Non è stato fornito alcun dato sulla deplezione dei residui nel latte ovino e caprino da parte dei richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Al fine di preservare la disponibilità del prodotto, il CVMP ha adottato un approccio pragmatico, accettando l'estrapolazione del tempo di attesa del latte dai bovini agli ovini e caprini, nonostante il fatto che la dose per ovini e caprini (15 mg di ossiclozanide per kg di peso corporeo) sia superiore rispetto a quella per i bovini (10 mg di ossiclozanide per kg di peso corporeo). Secondo l'EPMAR del CVMP per l'ossiclozanide (EMA/MRL/889/03-FINAL), i dati sulla farmacocinetica e sulla riduzione dei residui non sono significativamente diversi tra bovini, ovini e caprini.

Al fine di mitigare l'incertezza dovuta alla differenza di dosaggio tra le specie e alla differenza di resa lattiera e di concentrazioni di grassi nel latte ovino e caprino rispetto al latte bovino, il CVMP raccomanda l'impiego di un coefficiente di sicurezza pari a 1,5 rispetto al tempo di attesa raccomandato per il latte bovino (108 ore o 4,5 giorni), con un tempo di attesa di 7 giorni per il latte ovino e caprino.

3. Valutazione rischio/beneficio

Introduzione

È stato chiesto al CVMP di esaminare tutti i dati disponibili sulla deplezione dei residui per il medicinale veterinario Zanil e denominazioni associate, e prodotti generici e di raccomandare i tempi di attesa per latte, carne e visceri derivanti da bovini, ovini e caprini.

Valutazione del beneficio

Mentre l'efficacia dei medicinali in bovini, ovini e caprini non è stata specificamente valutata come parte di questo rinvio, i medicinali in esame sono considerati efficaci nel trattamento e nel controllo della fasciolosi causata da distomi adulti (*Fasciola* spp.). Le dosi raccomandate sono 10 mg di ossiclozanide per kg di peso corporeo per i bovini e 15 mg di ossiclozanide per kg di peso corporeo per ovini e caprini.

Valutazione del rischio

La qualità, la sicurezza degli animali, la sicurezza degli utenti, il rischio ambientale e la resistenza parassitica per Zanil e denominazioni associate, e relativi prodotti generici non sono stati valutati in questa procedura di rinvio.

È stato identificato un rischio di livelli residui superiori ai LMR dopo alcuni dei tempi di attesa approvati in base ai dati sulla deplezione dei residui di latte, carne e visceri. Quando i medicinali vengono somministrati alle dosi raccomandate, i dati disponibili sono supportati:

- un tempo di attesa per carne e visceri bovini di 13 giorni,
- un tempo di attesa per latte bovino di 108 ore (4,5 giorni),
- un tempo di attesa per carne e visceri ovini e caprini di 14 giorni,
- un tempo di attesa per latte ovino e caprino di 7 giorni.

Questi tempi di attesa sono considerati adeguati per garantire la sicurezza dei consumatori

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Il CVMP ha ritenuto che i tempi di attesa per latte, carne e visceri derivanti da bovini, ovini e caprini trattati dovrebbero essere modificati come proposto per garantire la sicurezza dei consumatori.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischio/beneficio

Dopo aver esaminato i motivi di rinvio e i dati disponibili, il CVMP ha concluso che i tempi di attesa per latte, carne e visceri derivanti da bovini, ovini e caprini trattati dovrebbero essere modificati come indicato per garantire la sicurezza dei consumatori.

Il rapporto rischi/benefici complessivo dei medicinali veterinari Zanil e denominazioni associate, e relativi prodotti generici rimane favorevole, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto (cfr. Allegato III).

Motivi per le modifiche a riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo

Considerando quanto segue:

- sulla base dei dati disponibili sulla deplezione dei residui, il CVMP ha considerato che i tempi di attesa per latte, carne e visceri derivanti da bovini, ovini e caprini trattati dovrebbero essere modificati per garantire la sicurezza dei consumatori;
- il CVMP ha considerato che il rapporto rischi/benefici complessivo dei medicinali ai sensi di questa procedura sia favorevole, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto;

il CVMP ha raccomandato di apportare modifiche alle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali veterinari Zanil e denominazioni associate, e relativi prodotti generici (cfr. Allegato I), allo scopo di modificare il riassunto delle caratteristiche del prodotto, le etichette e i fogli illustrativi in linea con le modifiche raccomandate per le informazioni sul prodotto, secondo quanto esposto nell'Allegato III.

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Se le specie bovine, ovine e caprine sono già state approvate come specie di riferimento, deve essere utilizzata la seguente dicitura in riferimento alle specie pertinenti:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.11 Tempo(i) di attesa

Bovini:

Carne e visceri: 13 giorni.

Latte: 108 ore (4,5 giorni).

Ovini

Carne e visceri: 14 giorni.

Latte: 7 giorni.

Caprini

Carne e visceri: 14 giorni.

Latte: 7 giorni.

Etichettatura:

8. TEMPO DI ATTESA

Bovini:

Carne e visceri: 13 giorni.

Latte: 108 ore (4,5 giorni).

Ovini

Carne e visceri: 14 giorni.

Latte: 7 giorni.

Caprini

Carne e visceri: 14 giorni.

Latte: 7 giorni.

Foglio illustrativo:

10. TEMPO DI ATTESA

Bovini:

Carne e visceri: 13 giorni.

Latte: 108 ore (4,5 giorni).

Ovini

Carne e visceri: 14 giorni.

Latte: 7 giorni.

Caprini

Carne e visceri: 14 giorni.

Latte: 7 giorni.