

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir pareiškėjų ir (arba) registruotojų valstybėse narėse sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Austrija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>
Belgija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>
Belgija	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Belgija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>
Bulgarija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys, ožkos	<i>Per os</i>
Bulgarija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Bulgarija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>
Kroatija	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspensija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Danija	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Prancūzija	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Prancūzija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Prancūzija	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Prancūzija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUvable POUR BOVINS	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Vokietija	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Vengrija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>
Airija	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Airija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>
Airija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>
Airija	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Italija	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Italija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>
Norvegija	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Lenkija	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Portugalija	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Rumunija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Slovėnija	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspensija za govedo in ovce	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Slovėnija	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke Drench 34 mg/ml peroralna suspensija za govedo in ovce	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Ispanija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>
Ispanija	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	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Nyderlandai	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>
Nyderlandai	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Nyderlandai	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Jungtinė Karalystė	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Jungtinė Karalystė	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>
Jungtinė Karalystė	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	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>
Jungtinė Karalystė	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai	<i>Per os</i>
Jungtinė Karalystė	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	Oksiklozanidas	34 mg/ml	Geriamoji suspensija	Galvijai, avys	<i>Per os</i>

II priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti veterinarinio vaisto
aprašą, ženklimą ir informacinį lapelį**

Zanil ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Veterinariniai vaistai Zanil ir susiję pavadinimai bei jų generiniai atitikmenys yra geriamosios suspensijos, kurių viename mililitre yra 34 mg oksiklozanido. Oksiklozanidas yra salicilanilidų grupės antihelmintikas, kuris naudojamas gydant galvijų, avių ir ožkų fascioliozę, taip pat siekiant išnaikinti kaspinuočių (*Moniezia*) narelius su kiaušinėliais.

Fascioliozė – ekonominiu požiūriu visame pasaulyje vieną svarbiausių gyvulių helmintinių infekcijų – sukelia *Fasciola hepatica* (bendrasis pavadinimas – kepeninė siurbikė). Ir nesubrendusios, ir subrendusios siurbikės kenkia paskirties gyvūnų rūšims. Kepeninės siurbikės kontroliuojamos visų pirma naudojant veterinarinius vaistus, kurių sudėtyje yra siurbikės veikiančių medžiagų, taip pat kartu taikant atitinkamas su gyvulininkyste susijusias priemones (pvz., gyvuliai neganomi žemumose arba šlapiose ganyklose prie tvenkinių ir šaltinių).

Gydant galvijus, rekomenduojama dozė yra 10 mg oksiklozanido kilogramui kūno svorio (atitinka 3 ml vaisto/10 kg kūno svorio), o didžiausia dozė yra 3,5 g oksiklozanido vienam gyvūnui (atitinka 105 ml vaisto vienam gyvūnui). Gydant avis ir ožkas, rekomenduojama dozė yra 15 mg oksiklozanido kilogramui kūno svorio (atitinka 4,4 ml vaisto/10 kg kūno svorio), o didžiausia dozė yra 0,68 g oksiklozanido vienam gyvūnui (atitinka 20 ml vaisto vienam gyvūnui).

Europoje platinamas referencinis vaistas yra Zanil, kuris keliose Europos Sąjungos valstybėse narėse buvo įregistruotas prieš kelis dešimtmečius. Prancūzija atkreipė dėmesį į tai, kad ES ir (arba) EEE valstybėse narėse nustatyti skirtingi Zanil ir susijusiais pavadinimais bei jų generiniais atitikmenimis gydytų galvijų ir avių pienui, skerdienai ir subproduktams taikytini išlaukos laikotarpiai. Pavyzdžiui, galvijų skerdienai ir subproduktams patvirtinti išlaukos laikotarpiai svyravo nuo 10 iki 28 parų, karvių pienui – nuo 0 iki 108 parų, avių skerdienai ir subproduktams – nuo 14 iki 28 parų, avių pienui – nuo draudimo naudoti („negalima naudoti avims, kurių pienas skirtas žmonių maistui“) iki 7 parų. Ožkų skerdienai ir subproduktams nustatyta išlauka yra 14 parų, o pienui – 0 parų.

Atsižvelgdama į tai, kad Zanil naudojamas *per os* ir į tai, kad pripažįstamas Zanil ir jo generinių atitikmenų biologinis ekvivalentiškumas, Prancūzija laikėsi nuomonės, jog siekiant užtikrinti vartotojų saugumą svarbu, kad būtų peržiūrėtas galvijams, avims ir ožkoms nustatytų išlaukos laikotarpių tinkamumas ir perdavė šį klausimą svarstyti Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP).

Todėl 2016 m. rugsėjo 1 d. Prancūzija inicijavo Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Zanil ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų. CVMP buvo paprašyta peržiūrėti visus turimus liekanų mažėjimo duomenis ir rekomenduoti gydytų galvijų, avių ir ožkų skerdienai ir subproduktams taikytinus išlaukos laikotarpius.

2. Turimų duomenų aptarimas

Liekanų mažėjimas galvijų skerdienoje ir subproduktuose

Buvo pateiktas su galvijais atliktas geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimus atitinkantis liekanų mažėjimo tyrimas, kurio metu rekomenduojamomis dozėmis (10 mg oksiklozanido kilogramui kūno svorio) buvo naudojamas veterinarinis vaistas Zanil Fluke Drench. Šis tyrimas buvo atliekamas 2000 m.; jo metu buvo gydoma 16 gyvūnų (8 patinai ir 8 patelės) ir kontrolinė gyvūnų grupė, sudaryta iš keturių negydytų gyvūnų kiekvienoje grupėje (du patinai ir dvi patelės).

Keturi gydyti gyvūnai (po du kiekvienos lyties) buvo paskersti 2-ą, 4-ą, 7-ą ir 10-ą dieną po vaisto sugirdymo. Negydyti kontroliniai gyvūnai (po vieną kiekvienos lyties) buvo paskersti 2-ą ir 10-ą dieną.

Audinių mėginiai buvo tiriami naudojant HPLC-MS/MS analizės metodą. Praėjus 7 paroms po vaisto sugirdymo, oksiklozanido liekanų koncentracija kepenyse, inkstuose ir raumenyse buvo mažesnė už atitinkamas didžiausios leidžiamos liekanų koncentracijos (DLLK) vertes; praėjus 10 parų po vaisto sugirdymo, liekanų koncentracija riebaluose buvo gerokai mažesnė už atitinkamą DLLK.

Prieš atlikdamas statistinę analizę, CVMP pakoregavo tyrime pateiktas neapdorotas oksiklozanido liekanų koncentracijos vertės, atsižvelgdamas į vienos serijos vertinimo tikslumo duomenis, o ne skirtingomis dienomis pagamintų serijų vertinimo tikslumo duomenis, kurie buvo vertinami atliekant patvirtinimo tyrimą, nes šie vienos serijos tikslumo duomenys gerokai skiriasi nuo skirtingomis dienomis pagamintų serijų vertinimo tikslumo duomenų. Perskaičiuoti liekanų koncentracijos riebaluose duomenys (2-ą, 4-ą ir 7-ą parą po vaisto sugirdymo) buvo analizuojami naudojant EMA statistikos programinę įrangą (WT 1.4). Buvo patvirtintos prielaidos dėl tiesiškumo, variantų homogeniškumo ir liekanų normalumo ir buvo apskaičiuotas 12,78 paros išlaukos laikotarpis.

Todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad remiantis šio tyrimo rezultatais galvijų skerdienai ir subproduktams galima rekomenduoti taikyti saugų 13 parų išlaukos laikotarpį.

Pareiškėjai (registruotojai) nepateikė jokių kitų liekanų mažėjimo galvijų skerdienoje ir subproduktuose duomenų.

Liekanų mažėjimas avių skerdienoje ir subproduktuose

Buvo pateiktas su avimis atliktas GLP reikalavimus atitinkantis liekanų mažėjimo tyrimas, kurio metu buvo naudojamas veterinarinis vaistas Nilzan Drench Plus – sudėtinis vaistas, kurio sudėtyje yra oksiklozanido (3,1 % w/v) ir levamizolio (1,5 % w/v). Vaistas Nilzan Drench Plus buvo girdomas avims po vieną rekomenduojamą dozę – po 15 mg oksiklozanido kilogramui kūno svorio ir 7,5 mg levamizolio kilogramui kūno svorio. Šis tyrimas buvo atliekamas 2000 m.; jo metu buvo gydoma 16 gyvūnų (8 patinai ir 8 patelės) ir kontrolinė gyvūnų grupė, sudaryta iš keturių negydytų gyvūnų (du patinai ir dvi patelės).

Keturi gydyti gyvūnai (po du kiekvienos lyties) buvo paskersti 5-ą, 10-ą, 15-ą ir 21-ą dieną po vaisto sugirdymo. Negydyti kontroliniai gyvūnai (po vieną kiekvienos lyties) buvo paskersti 5-ą ir 21-ą dieną.

Audinių mėginiai buvo tiriami naudojant HPLC-MS/MS analizės metodą. Praėjus 10 ir 15 parų po vaisto sugirdymo, oksiklozanido liekanų koncentracija kepenyse, inkstuose, raumenyse ir riebaluose buvo mažesnė už atitinkamas DLLK vertes ir apatinę kiekio nustatymo ribą.

21-ą parą vaisto liekanų koncentracija kepenyse, inkstuose ir raumenyse taip pat buvo mažesnė už DLLK vertes (ir kiekio nustatymo ribą). Tačiau visuose riebalų mėginiuose, paimtuose iš 21-ą parą paskerstų keturių gydytų gyvūnų ir vieno iš kontrolinių gyvūnų, rasta oksiklozanido, kurio koncentracijos vertės buvo didesnės nei riebalų mėginiuose, paimtuose iš 5-ą, 10-ą ir 15-ą parą paskerstų gyvūnų. Trijų iš keturių gydytų gyvūnų mėginiuose vaisto koncentracija viršijo kiekio nustatymo ribą (viename mėginyje koncentracija viršijo DLLK riebaluose (20 µg/kg)); vieno iš kontrolinių gyvūnų mėginyje vaisto koncentracija taip pat viršijo DLLK.

21-ą parą nustatytos liekanų koncentracijos vertės kaip išskirtys (angl. *outlier*) nebuvo įtrauktos į analizę. Buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad radioaktyviai pažymėto ¹⁴C-oksiklozanido tyrimo Oksiklozanido CVMP Europos viešo DLLK vertinimo protokolo (EPMAR) (EMA/MRL/889/03-FINAL)¹ 25 skirsnioje nurodyta, jog visos bendros ¹⁴C-oksiklozanido liekanų koncentracijos vertės buvo mažesnės už DLLK 14-ą parą ir vėliau jos nepadidėjo. Remiantis šiais duomenimis, atsižvelgiant į tai,

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

kad atliekant tyrimą su sudėtinio vaisto Nilzan Drench Plus liekanų koncentracija taip pat buvo matuojama negydyto kontrolinio gyvūno mėginiuose, Nilzan Drench Plus tyrimo metu 21-ą parą gauti rezultatai kaip išskirtys nebuvo įtraukti į analizę.

Atsižvelgiant į paminėtus Nilzan Drench Plus tyrimo trūkumus, t. y. tai, kad naudotas sudėtinis vaistas (oksiklozanidas ir levamizolis), o ne vienkomponeinis vaistas Zanil (oksiklozanidas), ir 21-ą parą buvo gauti neįprasti rezultatai, nuspręsta, kad apskaičiuojant išlaukos laikotarpį, turėtų būti taikomas pakankamai didelis bent 30 proc. saugumo koeficientas (angl. *safety factor*). Remiantis šiuo tyrimu, kurį atliekant liekanų koncentracija visuose audiniuose 10-ą parą buvo mažesnė už DLLK, ir duomenimis, pateiktais Oksiklozanido CVMP EPMAR (EMA/MRL/889/03-FINAL), kuriame nurodyta bendra liekanų koncentracija visuose audiniuose 14-ą parą buvo mažesnė už atitinkamas DLLK vertes, paliekama 14 parų išlauka.

14 parų išlauka taip pat grindžiama tuo, kad toks pat parų skaičius būtų gautas ekstrapoliavus rekomenduojamą galvijams taikytiną išlauką, atsižvelgus į oksiklozanido pusėjimo trukmę riebaluose. Remiantis bandomuoju tyrimu su galvijais (jo duomenys pateikti pirmiau), apskaičiuota, kad oksiklozanido pusėjimo trukmė riebaluose yra maždaug 1,1 paros. Kadangi avims ir ožkoms naudojama vaisto dozė yra mažiau nei dvigubai didesnė už galvijams naudojamą dozę, siekiant kompensuoti šį dozių skirtumą, prie galvijų skerdienai ir subproduktams taikytinos išlaukos laikotarpio (13 parų) reikia pridėti vieną pusėjimo trukmę (t. y. maždaug 1 parą). Buvo pripažinta, kad šiuo metu galiojančiose CVMP gairėse neaptariama vienai iš dažnesnių paskirties gyvūnų rūšių taikytinos išlaukos ekstrapoliacija kitai tokių gyvūnų rūšiai, kad nenustatyta oksiklozanido pusėjimo trukmė avių riebaluose ir kad šio vaisto pusėjimo trukmė galvijų riebaluose apskaičiuota remiantis vos keliais laiko momentais gautais duomenimis.

Taigi, remiantis su sudėtinio vaisto Nilzan Drench Plus atliktu liekanų mažėjimo tyrimu, turint omeny liekanų mažėjimo rezultatus, pateiktus Oksiklozanido CVMP EPMAR (EMA/MRL/889/03-FINAL), ir atsižvelgiant į rekomenduojamą galvijams taikytiną išlauką bei apytikriai apskaičiuotą šio vaisto pusėjimo trukmę riebaluose, avių skerdienai ir subproduktams rekomenduojama taikyti 14 parų išlauką.

Pareiškėjai (registruotojai) nepateikė jokių kitų liekanų mažėjimo avių skerdienoje ir subproduktuose duomenų.

Liekanų mažėjimo ožkų skerdienoje ir subproduktuose duomenys

Pareiškėjai (registruotojai) nepateikė jokių liekanų mažėjimo ožkų skerdienoje ir subproduktuose duomenų.

Nesant su šia konkrečia gyvūnų rūšimi susijusių duomenų, CVMP sutarė rekomenduoti ožkoms taikyti avių skerdienai ir subproduktams pasiūlytą išlauką, nes abiejų rūšių gyvūnams taikomas toks pat dozavimo režimas (15 mg oksiklozanido kilogramui kūno svorio) ir, kaip nurodyta Oksiklozanido CVMP EPMAR (EMA/MRL/889/03-FINAL), oksiklozanido farmakokinetinės savybės avių ir ožkų organizme yra panašios.

Todėl, remiantis farmakokinetinių savybių panašumais tarp avių ir kitų atrajotojų, avių skerdienai ir subproduktams rekomenduota 14 parų išlauka gali būti taikoma ir ožkų skerdienai bei subproduktams. Tai yra pragmatinis požiūris, kuriuo galima vadovautis šios kreipimosi procedūros atveju.

Vaisto liekanų karvių piene mažėjimo duomenys

Buvo pateikti du GLP reikalavimus atitinkantys su galvijais atlikti liekanų mažėjimo tyrimai.

Pirmasis tyrimas buvo atliktas 2000 m., vadovaujantis Tarptautinio bendradarbiavimo dėl veterinarinių vaistų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo programos (VICH) gairėmis Nr. GL 48² ir naudojant veterinarinį vaistą Zanil Fluke Drench, kurio kiekvienam gyvūnui buvo sugirdyta po vieną didžiausią rekomenduojamą 105 ml dozę. Į tyrimą įtrauktos 25 karvės buvo skirtingų laktacijos laikotarpio etapų ir jų primilžis svyravo nuo mažo iki didelio. Vaisto liekanų koncentracija piene buvo tiriama naudojant HPLC-MS/MS analizės metodą, prieš sugirdant vaisto ir kas 12 valandų iki 168-os valandos po vaisto sugirdymo. Nė vienos prie vidutinio dydžio ar didelio primilžio grupės priskirtos karvės pieno mėginiuose vaisto liekanų koncentracija neviršijo DLLK (10 µg/kg).

Mažo primilžio grupėje 3 iš 9 karvių pieno mėginiuose vaisto liekanų koncentracija viršijo DLLK. Šių trijų karvių pieno mėginiuose didžiausia vaisto liekanų koncentracija susidarė praėjus 24 ir 48 valandoms po vaisto sugirdymo ir siekė 11,4, 20,26 ir 23,2 µg/kg; iki 6-o, 7-o arba 8-o melžimo vaisto liekanų koncentracija nukrito žemiau DLLK ribos, nors paskutiniame mėginyje liekanų koncentracija pamelžus karvę 8-ą kartą po vaisto sugirdymo siekė 10,09 µg/kg, t. y. beveik tiek pat, kiek nustatyta DLLK (10 µg/kg).

Nebuvo galima taikyti nė vieno CVMP rekomendaciniame pranešime dėl pienui taikytinos išlaukos nustatymo (EMA/CVMP/473/98)³ paminėto statistinio metodo, nes nesilaikyta gairėse nurodytų reikalavimų. Tokia pat padėtis susiklostė neapdorotus duomenis pakoregavus taip, kad būtų atsižvelgta į vienos serijos vertinimo tikslumo duomenis (jie gerokai skyrėsi nuo skirtingomis dienomis pagamintų serijų vertinimo tikslumo duomenų). Taigi, buvo taikomas kitas metodas, kuris aprašytas CVMP rekomendaciniame pranešime dėl išlaukos laikotarpio suderinimo metodo (EMA/CVMP/036/95)⁴.

Pirmasis laiko momentas, kuriuo liekanų koncentracija visuose mėginiuose buvo mažesnė nei DLLK, buvo 108-a valanda. CVMP laikėsi nuomonės, kad šis skaičius atitinka blogiausio atvejo scenarijų, kadangi jis apskaičiuotas remiantis gyvūnų, kurių primilžis buvo nedidelis, duomenimis; dėl šios priežasties papildomas saugumo laikotarpis buvo nebūtinas. Todėl CVMP laikėsi nuomonės, kad, remiantis šiuo tyrimu, karvių pienui galima nustatyti saugią 108 valandų (4,5 paros) išlauką.

Antrasis tyrimas buvo atliktas 2013 m., naudojant generinį vaistą, kurio viename mililitre yra 34 mg oksiklozanido (parduodamas pavadinimais Chanil 34 mg/ml geriamoji suspensija galvijams ir Rumenil 34 mg/ml geriamoji suspensija galvijams). Šio vaisto buvo sugirdyta 22 karvėms, kiekvienam gyvūnui skiriant po vieną didžiausią rekomenduojamą 105 ml dozę, vadovaujantis VICH gairėmis Nr. 48. Vaisto liekanų koncentracija piene buvo tiriama naudojant HPLC-MS/MS analizės metodą, prieš sugirdant vaisto ir kas 12 valandų iki 72-os valandos po vaisto sugirdymo. Sugirdžius vaisto, visų melžimų metu oksiklozanido liekanų koncentracija piene buvo mažesnė nei DLLK. Didžiausia liekanų koncentracija (2 µg/kg, atitinka 1/5 DLLK) buvo nustatyta vienos karvės piene po antro melžimo.

Nuspręsta, kad dėl didelio liekanų koncentracijos verčių, kurios nesiekė kiekio nustatymo ribos, skaičiaus šių duomenų analizei negalima taikyti nė vieno CVMP rekomendaciniame pranešime dėl pienui taikytinos išlaukos nustatymo (EMA/CVMP/473/98) aprašyto statistinio metodo. Taikant kitą metodą, remiantis šio tyrimo rezultatais, buvo galima apskaičiuoti 0 parų išlauką, kadangi pieno mėginiai buvo imami kas 12 valandų ir netgi pirmu laiko momentu liekanų koncentracija buvo mažesnė nei DLLK.

Pareiškėjai (registruotojai) nepateikė jokių kitų liekanų mažėjimo karvių piene duomenų. Nors šie veterinariniai vaistai (referencinis vaistas Zanil ir jo generiniai atitikmenys Chanil ir Rumenil) yra geriamosios suspensijos, įrodytas jų biologinis ekvivalentiškumas ir juos naudojant turėtų būti taikoma

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](#)

panaši išlauka; remiantis šiais dviem liekanų mažėjimo tyrimais buvo nustatyti labai skirtingi išlaukos laikotarpiai.

Remdamasis turimais liekanų mažėjimo duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad oksiklozanido liekanų koncentracija yra didesnė karvių, kurių primilžis mažas, piene ir kad paros primilžis turi daugiau įtakos liekanų koncentracijai piene, nei gyvūno kūno svoris. Atliekant pirmąjį tyrimą, buvo tiriamas karvių, kurių primilžis buvo labai nedidelis (11–14 l per parą), pienas, o antrojo tyrimo metu mažiausias primilžis siekė 16,8 l per parą iš vieno gyvūno. CVMP priėjo prie išvados, kad siekiant nustatyti išlauką, reikia atsižvelgti į blogiausio atvejo scenarijų, t. y. į liekanų koncentraciją gyvūnų, kurių primilžis nedidelis, piene. Todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad remiantis turimais duomenimis, galvijų pienui galima nustatyti saugią 108 valandų (4,5 paros) išlauką.

Vaisto liekanų avių ir ožkų piene mažėjimo duomenys

Pareiškėjai (registruotojai) nepateikė jokių liekanų mažėjimo avių ir ožkų piene duomenų.

Siekdamas išsaugoti galimybę įsigyti šio vaisto, CVMP nusprendė vadovautis pragmatišku požiūriu ir pritarė karvių pienui taikytinos išlaukos ekstrapoliacijai avims ir ožkoms, nepaisant to, kad avims ir ožkoms naudojama vaisto dozė (15 mg oksiklozanido kilogramui kūno svorio) yra didesnė už naudojamą galvijams (10 mg oksiklozanido kilogramui kūno svorio). Pagal Oksiklozanido CVMP EPMAR (EMA/MRL/889/03-FINAL) šio vaisto farmakokinetinės savybės galvijų, avių ir ožkų organizme ir liekanų mažėjimo jų audiniuose duomenys nėra labai skirtingi.

Siekiant sumažinti abejones dėl vaisto dozavimo skirtingų rūšių gyvūnams skirtumų ir skirtingo primilžio bei riebalų koncentracijos avių ir ožkų bei galvijų piene, CVMP rekomenduoja rekomenduojamai karvių pienui taikytinai išlaukai (108 valandos arba 4,5 paros) taikyti 1,5 saugumo koeficientą ir avių bei ožkų pienui nustatyti 7 parų išlauką.

3. Naudos ir rizikos santykio vertinimas

Ižanga

CVMP buvo paprašyta peržiūrėti visus turimus veterinarinio vaisto Zanil ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų liekanų mažėjimo duomenis ir rekomenduoti gydytų galvijų, avių ir ožkų skerdienai ir subproduktams taikytinus išlaukos laikotarpius.

Naudos vertinimas

Nors šios kreipimosi procedūros metu vaistų veiksmingumas gydant galvijus, avis ir ožkas nebuvo specialiai vertinamas, laikomasi nuomonės, kad vertinami vaistai yra veiksmingi gydant ir kontroliuojant subrendusių kepeninių siurbikių (*Fasciola*) sukeltą fascioliozę. Rekomenduojama dozė galvijams yra 10 mg oksiklozanido kilogramui kūno svorio, o avims ir ožkoms – 15 mg oksiklozanido kilogramui kūno svorio.

Rizikos vertinimas

Zanil ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų kokybė, saugumas paskirties gyvūnams, saugumas naudotojams, aplinkai keliamas pavojus ir parazitų atsparumas šiems vaistams nebuvo vertinami šios kreipimosi procedūros metu.

Remiantis pateiktais vaisto liekanų piene, skerdienoje ir subproduktuose mažėjimo duomenimis, nustatyta, kad pasibaigus kai kuriems patvirtintiems išlaukos laikotarpiams, vaisto liekanų koncentracija gali viršyti DLLK. Jeigu vaistai naudojami rekomenduojamomis dozėmis, turimais duomenimis galima pagrįsti šiuos išlaukos laikotarpius:

- galvijų mėsa ir skerdienai – 13 parų;

- galvijų pienui – 108 valandos (4,5 paros);
- avių ir ožkų mėšai ir skerdienai – 14 parų;
- avių ir ožkų pienui – 7 paros.

Manoma, kad šių išlaukos laikotarpių pakanka vartotojų saugumui užtikrinti.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

CVMP laikėsi nuomonės, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, reikėtų iš dalies pakeisti gydytų galvijų, avių ir ožkų pienui, skerdienai ir subproduktams nustatytus išlaukos laikotarpius taip, kaip pasiūlyta.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir išvados

Apsvarstęs priežastis, dėl kurių buvo pradėta kreipimosi procedūra, ir turimus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, kaip rekomenduota, reikėtų iš dalies pakeisti gydytų galvijų, avių ir ožkų pienui, skerdienai ir subproduktams nustatytus išlaukos laikotarpius.

Bendras veterinarinių vaistų Zanil ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti rekomenduoti vaisto informacinių dokumentų pakeitimai (žr. III priedą).

Pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą, ženklšinimą ir informacinį lapelį

Kadangi

- remdamasis turimais liekanų mažėjimo duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, reikėtų iš dalies keisti gydytų galvijų, avių ir ožkų pienui, skerdienai ir subproduktams nustatytus išlaukos laikotarpius;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad bendras į šią procedūrą įtrauktų vaistų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti iš dalies pakeisti vaisto informaciniai dokumentai;

CVMP rekomendavo keisti veterinarinių vaistų Zanil ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų (žr. I priedą) registracijos pažymėjimų sąlygas, siekiant iš dalies pakeisti veterinarinio vaisto aprašus, ženklšinimą ir informacinius lapelius, atsižvelgiant į III priede išdėstytus rekomenduojamus vaisto informacinių dokumentų pakeitimus.

III priedas

Atitinkamų veterinarinio vaisto aprašo, ženklavimo ir informacinio lapelio skyrių pakeitimai

Jeigu galvijai, avys ir (arba) ožkos jau patvirtintos kaip paskirties gyvūnų rūšys, reikėtų vartoti su atitinkama rūšimi susijusią toliau pateiktą formuluotę:

Veterinarinio vaisto aprašas

4.11 Išlauka

Galvijai

Skerdienai ir subproduktams – 13 parų.

Pienui – 108 valandos (4,5 paros).

Avys:

Skerdienai ir subproduktams – 14 parų.

Pienui – 7 paros.

Ožkos

Skerdienai ir subproduktams – 14 parų.

Pienui – 7 paros.

Ženklinimas

8. IŠLAUKA

Galvijai

Skerdienai ir subproduktams – 13 parų.

Pienui – 108 valandos (4,5 paros).

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 14 parų.

Pienui – 7 paros.

Ožkos

Skerdienai ir subproduktams – 14 parų.

Pienui – 7 paros.

Informacinis lapelis

10. IŠLAUKA

Galvijai

Skerdienai ir subproduktams – 13 parų.

Pienui – 108 valandos (4,5 paros).

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 14 parų.

Pienui – 7 paros.

Ožkos

Skerdienai ir subproduktams – 14 parų.

Pienui – 7 paros.