

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu, pieteikuma iesniedzēju/reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Austrija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli
Beļģija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli
Beļģija	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Beļģija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli
Bulgārija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas, kazas	Perorāli
Bulgārija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli
Bulgārija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli
Horvātija	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspensija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Dānija	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Francija	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Francija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Francija	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Francija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVABLE POUR BOVINS	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli
Vācija	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Ungārija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Īrija	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Īrija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli
Īrija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli
Īrija	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Itālija	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Itālija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli
Norvēģija	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horshlom 2970 Denmark	Distocur	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Polija	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Portugāle	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Rumānija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Slovēnija	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspensija za govedo in ovce	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Slovēnija	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	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Spānija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli
Spānija	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	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Nīderlande	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli
Nīderlande	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Nīderlande	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Apvienotā Karaliste	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Apvienotā Karaliste	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli
Apvienotā Karaliste	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	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli
Apvienotā Karaliste	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi	Perorāli

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Apvienotā Karaliste	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	Oksiklozanīds	34 mg/ml	Suspensija iekšķīgai lietošanai	Liellopi, aitas	Perorāli

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem zāļu
aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā**

Zanil, sinonīmisko nosaukumu zāļu un ģenērisko zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Veterinārās zāles *Zanil*, sinonīmisko nosaukumu zāles un ģenēriskās zāles ir suspensija iekšķīgai lietošanai, kas satur 34 mg oksiklozanīda uz 1 ml. Oksiklozanīds ir salicilanilīdu attārpošanas preparāts, ko lieto, lai ārstētu fasciozi liellopiem, aitām un kazām, kā arī iznīcinātu apaugļotu lenteņu segmentus (*Moniezia* spp).

Fasciola hepatica (vispārpieņemtais nosaukums: aknu fasciola) ir parazīts, kas ierosina fasciozi, vienu no pasaulē ekonomiski nozīmīgākajām mājlopu helmintozēm. Mērķa sugām ir bīstamas gan nenobriedušas, gan nobriedušas fasciolas. Aknu fasciolu kontroli primāri nodrošina ārstēšana ar veterinārām zālēm, kas satur flukicīdas vielas, un to kontrolēt palīdz arī attiecīgi lopkopības pasākumi (piemēram, dzīvnieku neganīšana zemās ganībās vai mitrās ganībās dīķu un upju tuvumā).

Ieteicamā deva liellopiem ir 10 mg oksiklozanīda uz 1 kg ķermeņa masas (atbilst 3 ml zāļu uz 10 kg ķermeņa masas), un maksimālā deva ir 3,5 g oksiklozanīda vienam dzīvniekam (atbilst 105 ml zāļu vienam dzīvniekam). Ieteicamā deva aitām un kazām ir 15 mg oksiklozanīda uz 1 kg ķermeņa masas (atbilst 4,4 ml zāļu uz 10 kg ķermeņa masas), un maksimālā deva ir 0,68 g oksiklozanīda vienam dzīvniekam (atbilst 20 ml zāļu vienam dzīvniekam).

Atsauces zāles Eiropā ir *Zanil*, un tās jau desmitiem gadu ir reģistrētas vairākās Eiropas Savienības dalībvalstīs. Francija norādīja, ka *Zanil*, sinonīmisko nosaukumu zālēm un ģenēriskajām zālēm dažādās ES/EEZ dalībvalstīs ir noteikts atšķirīgs ierobežojumu periods no ārstētajiem liellopiem un aitām iegūtā piena, gaļas un subproduktu izmantošanai. Piemēram, apstiprinātais ierobežojumu periods liellopu gaļai un subproduktiem svārstās no 10 līdz 28 dienām, liellopu pienam no 0 līdz 108 stundām, aitas gaļai un subproduktiem — no 14 līdz 28 dienām, bet attiecībā uz aitas pienu noteikts "nelietot aitām, kuru piens paredzēts izmantošanai pārtikā cilvēkiem" līdz 7 dienām. Kazas gaļai un subproduktiem ierobežojumu periods ir 14 dienas, bet pienam ierobežojumu periods ir 0 dienas.

Tā kā *Zanil* tiek ievadītas perorāli un pieņem, ka *Zanil* un ģenēriskajām zālēm ir apstiprināta bioekvivalence, Francija uzskatīja, ka patērētāju drošības interesēs ir pārskatīt attiecībā uz liellopiem, aitām un kazām noteiktā ierobežojumu perioda atbilstību, un ierosināja šo jautājumu pārvērtēšanai Veterināro zāļu komitejā (CVMP).

Tāpēc 2016. gada 1. septembrī Francija saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu uzsāka procedūru par veterinārajām zālēm *Zanil*, sinonīmisko nosaukumu zālēm un ģenēriskajām zālēm. CVMP tika pieprasīts izvērtēt visus pieejamos datus par atlieku izdalīšanos un ieteikt ierobežojumu periodus ārstētu liellopu, aitu un kazu piena, gaļas un subproduktu izmantošanai.

2. Pieejamo datu apspriešana

Atlieku izdalīšanās liellopu gaļā un subproduktos

Tika iesniegts labai laboratorijas praksei (GLP) atbilstošs pētījums par atlieku izdalīšanos liellopiem, kas veikts ar veterinārajām zālēm *Zanil Fluke Drench* ieteicamajā devā (10 mg oksiklozanīda uz 1 kg ķermeņa masas). Pētījums tika veikts 2000. gadā ar 16 ārstētiem dzīvniekiem (8 tēviņiem un 8 mātītēm) un kontrolgrupu ar 4 neārstētiem dzīvniekiem (2 tēviņiem un 2 mātītēm).

Četrus ārstētos dzīvniekus (pa diviem no katra dzimuma) nokāva 2., 4., 7. un 10. dienā pēc zāļu ievadīšanas. Neārstētos kontrolgrupas dzīvniekus (pa vienam no katra dzimuma) nokāva 2. un 10. dienā pēc zāļu ievadīšanas.

Audu paraugi tika analizēti ar *HPLC-MS/MS* analītisko metodi. Oksiklozanīda atlieku koncentrācija aknās, nierēs un muskuļos bija zemāka par attiecīgo maksimāli pieļaujamo atlieku līmeni (*MRL*) 7 dienas pēc zāļu ievadīšanas, bet atliekas taukos bija daudz zemākas par *MRL* 10 dienas pēc zāļu ievadīšanas.

Pirms statistiskās analīzes veikšanas *CVMP* koriģēja pētījumā ziņotās neapstrādātās oksiklozanīda atlieku koncentrācijas, izmantojot precizitāti vienas partijas ietvaros, nevis precizitāti starp dienām, kas tika vērtēta validēšanas pētījumā, jo precizitāte vienas partijas ietvaros ievērojami atšķīrās no precizitātes starp dienām. Pārrēķinātie dati par taukiem (2., 4. un 7. dienā pēc zāļu ievadīšanas) tika analizēti ar *EMA* statistikas programmatūru (*WT 1.4*). Tika apstiprināti pieņēmumi par logaritmisko linearitāti, dispersijas viendabīgumu un atlieku normālo līmeni, un tika aprēķināts 12,78 dienu ierobežojumu periods.

Tāpēc komiteja uzskatīja, ka, pamatojoties uz šā pētījuma rezultātiem, attiecībā uz liellopu gaļu un subproduktiem var ieteikt drošu ierobežojumu periodu 13 dienas.

Pieteikumu iesniedzēji/reģistrācijas apliecības īpašnieki neiesniedza nekādus citus datus par atlieku izdalīšanos liellopu gaļā un subproduktos.

Atlieku izdalīšanās aitu gaļā un subproduktos

Tika iesniegts *GLP* atbilstošs atlieku izdalīšanās pētījums par aitām, kas veikts ar veterinārajām zālēm *Nilzan Drench Plus*, kombinētu preparātu, kas satur oksiklozanīdu (3,1 % m/V) un levamizolu (1,5 % m/V). Zāles *Nilzan Drench Plus* aitām tika ievadītas perorāli vienreizējā ieteicamajā devā 15 mg oksiklozanīda uz 1 kg ķermeņa masas un 7,5 mg levamizola uz 1 kg ķermeņa masas. Pētījumu veica 2000. gadā ar 16 ārstētiem dzīvniekiem (8 tēviņiem un 8 mātītēm) un kontrolgrupu ar 4 neārstētiem dzīvniekiem (2 tēviņiem un 2 mātītēm).

Četri ārstētie dzīvnieki (pa diviem no katra dzimuma) tika nokauti 5., 10., 15. un 21. dienā pēc zāļu ievadīšanas. Neārstētie kontrolgrupas dzīvnieki (pa vienam no katra dzimuma) tika nokauti 5. un 21. dienā pēc zāļu ievadīšanas.

Audu paraugus analizēja ar *HPLC-MS/MS* analītisko metodi. Oksiklozanīda atlieku koncentrācija aknās, nierēs, muskuļos un taukos bija zemāka par attiecīgo *MRL* un zemāko kvantitatīvās noteikšanas robežu 10. un 15. dienā pēc zāļu ievadīšanas.

Atlieku līmenis aknās, nierēs un muskuļos bija zemāks par *MLR* (un kvantitatīvās noteikšanas robežu) arī 21. dienā. Taču visos tauku paraugos no nokautajiem četriem ārstētajiem dzīvniekiem un viena kontrolgrupas dzīvnieka 21. dienā bija nosakāms oksiklozanīda līmenis, un tas bija augstāks nekā 5., 10. un 15. dienā ņemtajos tauku paraugos. Trim no četriem ārstētajiem dzīvniekiem paraugos tika pārsniegta kvantitatīvās noteikšanas robeža (vienam dzīvniekam tā bija virs tauku *MRL* (20 µg/kg)), un viena kontrolgrupas dzīvnieka paraugā arī bija pārsniegts *MRL*.

Konstatētais atlieku līmenis 21. dienā tika uzskatīts par izlecošām vērtībām un tika izslēgts no analīzes. Tika atzīmēts, ka ¹⁴C oksiklozanīda radioaktīvās iezīmēšanas pētījumā, par kuru ziņots *CVMP* Eiropas publiskā *MRL* novērtējuma ziņojuma (*EPMAR*) par oksiklozanīdu (EMA/MRL/889/03-FINAL)¹ 25. punktā, norādīts, ka visas kopējā ¹⁴C oksiklozanīda atlieku līmeņa vērtības pēc 14 dienām bija zemākas par *MRL* un pēc tam nepaaugstinājās. Pamatojoties uz to un ņemot vērā, ka pētījumā ar kombinēto preparātu *Nilzan Drench Plus* atlieku līmenis tika mērīts arī neārstētiem kontrolgrupas

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

dzīvniekiem, *Nilzan Drench Plus* pētījuma 21. dienā novērotie rezultāti tika uzskatīti par izlecošām vērtībām un tāpēc tika izslēgti no analīzes.

Ņemot vērā konstatētās *Nilzan Drench Plus* pētījuma nepilnības, proti, to, ka tajā izmantots kombinēts preparāts (oksiklozanīds un levamizols), nevis vienu aktīvo vielu saturošās zāles *Zanil* (oksiklozanīds), un 21. dienā tika iegūti anomāli rezultāti, tika uzskatīts, ka ierobežojumu perioda noteikšanai būtu jāizmanto pietiekams drošuma koeficients vismaz 30 % apmērā. Pamatojoties uz šo pētījumu, kurā atlieku līmenis visos audos 10. dienā nepārsniedza *MRL*, un pamatojoties uz *CVMP EPMAR* par oksiklozanīdu (EMA/MRL/889/03-FINAL) sniegtajiem datiem, kur norādīts, ka kopējais atlieku līmenis visos audos 14. dienā bija mazāks par *MRL*, tiek saglabāts 14 dienu ierobežojumu periods.

Šādu 14 dienu ierobežojumu periodu pamato arī tas, ka tādu pašu rezultātu var iegūt, ekstrapolējot liellopiem ieteicamo ierobežojumu periodu, ņemot vērā oksiklozanīda eliminācijas pusperiodu taukos. Aprēķinātais eliminācijas pusperiods ir apmēram 1,1 diena, balstoties uz datiem no galvenā pētījuma ar liellopiem (ziņots iepriekš tekstā). Tā kā liellopiem un aitām/kazām paredzētā deva atšķiras mazāk nekā divas reizes, liellopu gaļai un subproduktiem piemērojamajam ierobežojumu periodam (13 dienas) jāpieskaita viens eliminācijas pusperiods (tas ir, apmēram 1 diena), lai kompensētu šo devas atšķirību. Tika atzīts, ka pašreizējās *CVMP* vadlīnijās nav apspriesta ekstrapolācija no vienas galvenās sugas uz citu, nav pieejami dati par sugai raksturīgo eliminācijas pusperiodu attiecībā uz aitu taukiem un eliminācijas pusperiods liellopu taukiem tika aprēķināts, balstoties uz ierobežotu datu punktu skaitu.

Kopsavilkumā, balstoties uz atlieku izdalīšanās pētījumu ar kombinēto preparātu *Nilzan Drench Plus*, izvērtējot atlieku izdalīšanas līmeņa rezultātus, kas norādīti *CVMP EPMAR* par oksiklozanīdu (EMA/MRL/889/03-FINAL), un ņemot vērā ieteicamo ierobežojumu periodu liellopiem un aprēķināto eliminācijas pusperiodu taukiem, ieteicamais ierobežojumu periods aitas gaļai un subproduktiem ir 14 dienas.

Pieteikumu iesniedzēji/reģistrācijas apliecības īpašnieki neiesniedza nekādus citus datus par atlieku izdalīšanos aitu gaļā un subproduktos.

Dati par atlieku izdalīšanos kazu gaļā un blakusproduktos

Pieteikumu iesniedzēji/reģistrācijas apliecības īpašnieki neiesniedza nekādus datus par atlieku izdalīšanos kazu gaļā un subproduktos.

Tā kā trūkst datu par konkrēto dzīvnieku sugu, *CVMP* piekrita kazām piemērot tādu pašu ierobežojumu periodu gaļas un subproduktu izmantošanai kā aitām, jo abām sugām ir jālieto vienādas devas (15 mg oksiklozanīda uz 1 kg ķermeņa masas) un, kā ziņots *CVMP EPMAR* par oksiklozanīdu (EMA/MRL/889/03-FINAL) 29. punktā, uzskata, ka oksiklozanīda farmakokinētika aitām un kazām ir līdzīga.

Tāpēc, pamatojoties uz farmakokinētikas līdzīgumu aitām un citiem atgremotājiem, aitas gaļai un subproduktiem ieteikto 14 dienu ierobežojumu periodu var piemērot arī kazas gaļai un subproduktiem. Šī tiek uzskatīta par pragmatisku pieeju, kas ir piemērota šīs pārvērtēšanas procedūras gadījumā.

Dati par atlieku izdalīšanos govju pienā

Tika iesniegti divi *GLP* atbilstoši atlieku izdalīšanās pētījumi par liellopiem.

Pirmo pētījumu veica 2000. gadā ar veterinārajām zālēm *Zanil Fluke Drench*, lietojot tās kā vienreizēju maksimāli ieteicamo 105 ml devu vienam dzīvniekam un saskaņā ar *VICH* Vadlīnijām Nr. 48². Pētījumā bija iekļautas 25 govys dažādās laktācijas stadijās ar zemu līdz augstu piena izslaukumu. Atlieku

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](#)

daudzumu pienā analizēja ar *HPLC-MS/MS* analītisko metodi pirms ārstēšanas un ar 12 stundu intervāliem līdz 168 stundām pēc ārstēšanas. Nevienai no govīm ar vidēju vai augstu piena izslaukumu nevienā paraugā atlieku līmenis nepārsniedza *MRL* (10 µg/kg).

Atlieku līmenis pārsniedza *MRL* 3 no 9 govīm ar zemu piena izslaukumu. Šīm 3 govīm maksimālais atlieku līmenis bija 11,4, 20,26 un 23,2 µg/kg 24 un 48 stundas pēc zāļu ievadīšanas, un atlieku līmenis nokritās zem *MRL* 6., 7. vai 8. slaukšanas reizē pēc zāļu ievadīšanas, taču pēdējā paraugā atlieku līmenis bija 10,09 µg/kg, kas ir tuvu *MRL* (10 µg/kg) 8. slaukšanas reizē pēc zāļu ievadīšanas.

Nevarēja izmantot nevienu no statistiskajām metodēm, kas minētas *CVMP* Norādījumos par ierobežojumu perioda noteikšanu pienam (EMEA/CVMP/473/98)³, jo netika izpildītas šajās vadlīnijās aprakstītās prasības. Arī šajā gadījumā tika koriģēti neapstrādātie dati, lai ņemtu vērā precizitāti vienas sērijas ietvaros (kas, kā tika novērots, ievērojami atšķīrās no precizitātes starp dienām). Tāpēc tika izmantota alternatīva metode, kas noteikta *CVMP* Norādījumos par pieeju ierobežojumu perioda saskaņošanai (EMEA/CVMP/036/95)⁴.

Pirmais laika punkts, kad visas atliekas pienā nepārsniedza *MRL*, bija 108 stundas. *CVMP* uzskatīja, ka šis rādītājs atspoguļo sliktākā gadījuma scenāriju, jo tas bija iegūts no govīm ar zemu piena izslaukumu, tāpēc nav nepieciešams pievienot papildu drošības intervālu. Tādēļ, pamatojoties uz šo pētījumu, *CVMP* uzskatīja, ka drošs ierobežojumu periods govju piena izmantošanai ir 108 stundas (4,5 dienas).

Otrs pētījums tika veikts 2013. gadā ar oksiklozanīdu 34 mg/ml saturošām ģenēriskām zālēm (kas tiek tirgotas ar nosaukumiem *Chanil* 34 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un *Rumenil* 34 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem). Zāles tika ievadītas 22 govīm kā vienreizēja maksimālā ieteicamā deva 105 ml zāļu vienam dzīvniekam un saskaņā ar *VICH* Vadlīnijām Nr. 48. Atlieku daudzumu pienā analizēja ar *HPLC-MS/MS* analītisko metodi pirms ārstēšanas un ar 12 stundu intervāliem līdz 72 stundām pēc ārstēšanas. Pēc ārstēšanas oksiklozanīda atlieku līmenis pienā visās slaukšanas reizēs bija zemāks par *MRL*. Visaugstāko atlieku līmeni (2 µg/kg jeb 1/5 no *MRL*) novēroja vienai govij otrajā slaukšanas reizē.

Neviena no statistiskajām metodēm, kas aprakstītas *CVMP* Norādījumos par ierobežojumu perioda noteikšanu pienam (EMEA/CVMP/473/98), netika uzskatīta par piemērotu datu analizēšanai, jo daudzas atlieku koncentrācijas bija zemākas par kvantitatīvās noteikšanas robežu. Ar alternatīvu metodi, pamatojoties uz šā pētījuma rezultātiem, varēja aprēķināt ierobežojumu periodu nulle stundu, jo piena paraugi tika iegūti ik pēc 12 stundām un pat pirmajā laika punktā novērotais atlieku līmenis nepārsniedza *MRL*.

Pieteikumu iesniedzēji/reģistrācijas apliecības īpašnieki neiesniedza nekādus citus datus par atlieku izdalīšanos liellopu pienā. Lai gan šīs veterinārās zāles (atsauces zāles *Zanil* un ģenēriskās zāles *Chanil/Rumenil*) ir iekšķīgi lietojamas suspensijas, tās ir bioekvivalentas un to izdalīšanās periodam ir jābūt līdzīgam, abos atlieku izdalīšanās pētījumos tika aprēķināti atšķirīgi ierobežojumi periodi.

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem par atlieku izdalīšanos, *CVMP* uzskatīja, ka govīm ar zemu piena izslaukumu ir augstāks oksiklozanīda atlieku līmenis un ikdienas izslaukums atlieku līmeni pienā ietekmē vairāk nekā dzīvnieka ķermeņa masa. Pirmajā pētījumā bija grupa ar govīm, kurām ir ļoti mazs izslaukums (11–14 l/dienā), bet otrajā pētījumā zemākais vienas govju izslaukums bija 16,8 l/dienā. *CVMP* secināja, ka, nosakot ierobežojumu periodu, ir jāņem vērā vissliktākā gadījuma scenārijs, proti, jāņem vērā atlieku līmenis dzīvniekiem ar zemu izslaukumu. Tāpēc, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, komiteja uzskatīja, ka drošs ierobežojumu periods liellopu piena izmantošanai ir 108 stundas (4,5 dienas).

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](#)

Dati par atlieku izdalīšanos aitas un kazas pienā

Pieteikumu iesniedzēji/reģistrācijas apliecības īpašnieki neiesniedza nekādus datus par atlieku izdalīšanos aitas un kazas pienā.

Lai saglabātu zāļu pieejamību, *CVMP* izmantoja pragmatisku pieeju, pieļaujot liellopu pienam piemērojamā ierobežojumu perioda ekstrapolēšanu uz aitām un kazām, lai gan aitām un kazām ieteicamā deva (15 mg oksiklozanīda uz 1 kg ķermeņa masas) ir lielāka nekā liellopiem (10 mg oksiklozanīda uz 1 kg ķermeņa masas). Saskaņā ar *CVMP EPMAR* par oksiklozanīdu (EMA/MRL/889/03-FINAL) farmakokinētika un dati par atlieku izdalīšanos liellopiem, aitām un kazām īpaši neatšķiras.

Lai mazinātu neskaidrības saistībā ar dažādām dzīvnieku sugām lietojamām atšķirīgām devām, atšķirīgo piena izslaukumu un atšķirībām tauku koncentrācijā aitas un kazas pienā, salīdzinot ar liellopiem, *CVMP* iesaka pielietot drošuma koeficientu 1,5 attiecībā pret ieteicamo ierobežojumu periodu liellopu piena izmantošanai (108 stundas jeb 4,5 dienas), tādējādi iegūstot 7 dienu ierobežojumu periodu aitas un kazas piena izmantošanai.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

CVMP tika lūgta izvērtēt visus pieejamos datus par veterināro zāļu *Zanil*, sinonīmisko nosaukumu zāļu un ģenērisko zāļu atlieku izdalīšanos un ieteikt ierobežojumu periodu no ārstētiem liellopiem, aitām un kazām iegūta piena, gaļas un subprodukta izmantošanai.

Ieguvumu novērtējums

Lai gan šajā pārvērtēšanas procedūrā netika īpaši vērtēta šo zāļu efektivitāte liellopiem, aitām un kazām, uzskata, ka vērtējamās zāles efektīvi ārstē un kontrolē fasciolozi, ko ierosinājušas nobriedušas fasciolas (*Fasciola spp.*). Ieteicamā deva ir 10 mg oksiklozanīda uz 1 kg ķermeņa masas liellopiem un 15 mg oksiklozanīda uz 1 kg ķermeņa masas aitām un kazām.

Riska novērtējums

Šajā pārvērtēšanas procedūrā netika vērtēta *Zanil*, sinonīmisko nosaukumu zāļu un ģenērisko zāļu kvalitāte, drošums mērķa dzīvnieku sugām, drošums lietotājam, risks apkārtējai videi un parazītu rezistence.

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem par atlieku izdalīšanos no piena, gaļas un subproduktiem, konstatēja risku, ka pēc dažiem apstiprinātajiem ierobežojumu periodiem atlieku līmenis var pārsniegt *MRL*. Ja zāles lieto ieteicamajā devā, pieejamie dati pamato šādu ierobežojumu periodu:

- ierobežojumu periods liellopu gaļai un subproduktiem — 13 dienas;
- ierobežojumu periods liellopu pienam — 108 stundas (4,5 dienas);
- ierobežojumu periods aitas un kazas gaļai un subproduktiem — 14 dienas;
- ierobežojumu periods aitas un kazas pienam — 7 dienas.

Šos ierobežojumu periodus uzskata par pietiekamiem patērētāju drošības garantēšanai.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

CVMP uzskatīja, ka patērētāju drošības nolūkos ierobežojumu periods no ārstētiem liellopiem, aitām un kazām iegūta piena, gaļas un subprodukta izmantošanai ir jāmaina, kā ierosināts.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Ņemot vērā pārvērtēšanas procedūras pamatojumu un pieejamos datus, *CVMP* secināja, ka patērētāju drošības nolūkos ierobežojumu periods no ārstētiem liellopiem, aitām un kazām iegūta piena, gaļas un subproduktu izmantošanai ir jāmaina, kā ieteikts.

Veterināro zāļu *Zanil*, sinonīmisko nosaukumu zāļu un ģenērisko zāļu vispārējā ieguvumu un riska attiecība paliek pozitīva ar nosacījumu, ka zāļu informācijā tiek ieviestas ieteiktās izmaiņas (skatīt III pielikumu).

Pamatojums zāļu apraksta, marķējuma un lietošanas instrukcijas izmaiņām

Tā kā:

- pamatojoties uz pieejamajiem datiem par atlieku izdalīšanos, *CVMP* uzskatīja, ka patērētāju drošības nolūkos ir jāgroza ierobežojumu periods no ārstētiem liellopiem, aitām un kazām iegūta piena, gaļas un subproduktu izmantošanai;
- *CVMP* uzskatīja, ka šajā procedūrā kopējā zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva ar nosacījumu, ka zāļu informācijā tiek veikti grozījumi;

CVMP ieteica veikt izmaiņas reģistrācijas apliecībās veterinārajām zālēm *Zanil*, sinonīmisko nosaukumu zālēm un ģenēriskajām zālēm (skatīt I pielikumu), lai grozītu zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas instrukciju atbilstoši ieteiktajām izmaiņām zāļu informācijā, kā norādīts III pielikumā.

III pielikums

Zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas atbilstošo punktu izmaiņas

Ja liellopi, aitas un/vai kazas jau ir apstiprinātas kā mērķa sugas, izmantot zemāk norādīto attiecīgo sugu apraksta formulējumu:

Zāļu apraksts

4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Liellopi:

Gaļa un subprodukti: 13 dienas.

Piens: 108 stundas (4,5 dienas).

Aitas:

Gaļa un subprodukti: 14 dienas.

Piens: 7 dienas.

Kazas:

Gaļa un subprodukti: 14 dienas.

Piens: 7 dienas.

Marķējums:

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ
--

Liellopi:

Gaļa un subprodukti: 13 dienas.

Piens: 108 stundas (4,5 dienas).

Aitas:

Gaļa un subprodukti: 14 dienas.

Piens: 7 dienas.

Kazas:

Gaļa un subprodukti: 14 dienas.

Piens: 7 dienas.

Lietošanas pamācība:

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Liellopi:

Gaļa un subprodukti: 13 dienas.

Piens: 108 stundas (4,5 dienas).

Aitas:

Gaļa un subprodukti: 14 dienas.

Piens: 7 dienas.

Kazas:

Gaļa un subprodukti: 14 dienas.

Piens: 7 dienas.