

Anness I

**Lista ta' ismijiet, għamla farmaċewtika, qawwa tal-prodotti
medicinali veterinarji, speċijiet ta' annimali, mnejn jingħata,
l-applikanti/id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-
suq fl-Istati Membri**

Stat Membru EU/EEA	Applikant / Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewtika	Speċijiet ta' annimali	Mod ta' kif jingħata
L-Awstrija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali
II-Belġju	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali
II-Belġju	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
II-Belġju	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali
II-Bulgarija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ, mogħoż	Orali
II-Bulgarija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali
II-Bulgarija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali
II-Kroazja	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspensija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali

Stat Membru EU/EEA	Applikant/Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewtika	Speċijiet ta' annimali	Mod ta' kif jingħata
Id-Danimarka	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
Franza	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucauze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
Franza	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
Franza	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
Franza	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVALE POUR BOVINS	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali
Il-Ġermanja	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
L-Ungerija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali

Stat Membru EU/EEA	Applikant / Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewtika	Speċijiet ta' annimali	Mod ta' kif jingħata
L-Irlanda	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
L-Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali
L-Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali
L-Irlanda	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
L-Italja	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
L-Italja	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali
In-Norveġja	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali

Stat Membru EU/EEA	Applikant / Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewtika	Speċijiet ta' annimali	Mod ta' kif jingħata
Il-Polonja	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
Il-Portugall	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
Ir-Rumanija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
Is-Slovenja	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenszija za govedo in ovce	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
Is-Slovenja	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke Drench 34 mg/ml peroralna suspenszija za govedo in ovce	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
Spanja	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali
Spanja	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke drench 34 mg/ml suspensión oral para bovino y ovino	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali

Stat Membru EU/EEA	Applikant / Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewtika	Speċijiet ta' annimali	Mod ta' kif jingħata
In-Netherlands	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali
In-Netherlands	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
In-Netherlands	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
Ir-Renju Unit	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
Ir-Renju Unit	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali
Ir-Renju Unit	Merial Animal Health Limited, PO Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow Essex CM19 5TG United Kingdom	Distocur 34 mg/ml Oral Suspension for cattle and sheep	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali
Ir-Renju Unit	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat	Orali

Stat Membru EU/EEA	Applikant / Detentur tal- awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewtika	Speċijiet ta' annimali	Mod ta' kif jingħata
Ir-Renju Unit	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle and Sheep	Oxyclozanide	34 mg/ml	Sospensjoni orali	Frat, nagħaġ	Orali

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emendar tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Zanil u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tiegħu (Ara Anness I)

1. Introduzzjoni

Il-prodotti mediċinali veterinarji Zanil u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tiegħu huma sospensjonijiet orali li fihom 34 mg oxyclozanide għal kull ml. Oxyclozanide huwa antelmintiku tas-salicylanilide, li jintuża għall-kura tal-fasciolosis fil-frat, fin-nagħaġ u fil-mogħoż u wkoll għall-eliminazzjoni ta' segments ta' duda tqila (*Moniezia* spp).

Fasciola hepatica (isem komuni: parassita tal-fwied), huwa l-aġent li jikkawża l-fasciolosis, waħda mill-aktar mard mid-dud ekonomikament importanti tal-bhejjem fid-dinja kollha. Kemm il-parassiti immaturi kif ukoll maturi huma ta' ħsara għall-ispeċi fil-mira. Il-kontroll tal-parassita tal-fwied jinkiseb primarjament permezz ta' kura bi prodotti mediċinali veterinarji li fihom sustanzi flukicidal u jiġi megħjun ukoll permezz ta' miżuri ta' trobbija xierqa (eż. ma jirgħux f'merġat li jinsabu f'livell baxx jew f'merġat imxarrba qrib għadajjar u nixxiġat).

Għall-frat, id-doża rakkomandata hija ta' 10 mg oxyclozanide għal kull kg tal-piż tal-ġisem (ekwivalenti għal 3 ml ta' prodott għal kull 10 kg tal-piż tal-ġisem) b'doża massima ta' 3.5 g ta' oxyclozanide għal kull animal (ekwivalenti għal 105 ml ta' prodott għal kull animal). Għan-nagħaġ u għall-mogħoż, id-doża rakkomandata hija ta' 15 mg oxyclozanide għal kull kg tal-piż tal-ġisem (ekwivalenti għal 4.4 ml ta' prodott għal kull 10 kg tal-piż tal-ġisem) b'doża massima ta' 0.68 g ta' oxyclozanide għal kull animal (ekwivalenti għal 20 ml ta' prodott għal kull animal).

Il-prodott ta' referenza Ewropea huwa Zanil li ilu awtorizzat għal deċennji f'diversi Stati Membri tal-Unjoni Ewropea. Franza nnutat li għal Zanil u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tiegħu, l-Istati Membri tal-UE/taż-ŻEE stabbilixxew perjodu tal-irtirar differenti għall-ħalib, il-laħam u l-ġewwieni tal-animall derivati minn frat u nagħaġ ikkurati. Pereżmpju għal-laħam u l-ġewwieni tal-frat, il-perjodi tal-irtirar approvati varjaw minn 10 ijiem għal 28 jum; għall-ħalib tal-frat minn żero sigħat għal 108 sigħat; għal-laħam u l-ġewwieni tan-nagħaġ minn 14-il jum sa 28 jum; għall-ħalib tan-nagħaġ minn "tużahx f'ħalib prodott min-nagħaġ għall-użu mill-bniedem" għal 7 ijiem. Għall-mogħoż, il-perjodu tal-irtirar għal-laħam u l-ġewwieni huwa 14-il jum u l-perjodu tal-irtirar tal-ħalib huwa żero jiem.

Meta jiġi kkunsidrat li Zanil jingħata mill-ħalq u meta jiġi preżunt li l-bijoekwivalenza bejn Zanil u l-prodotti ġeneriċi tiegħu hija aċċettata, Franza kkunsidrat li huwa fl-interess tas-sigurtà tal-konsumatur li tiġi rieżaminata l-adeqwatezza tal-perjodi tal-irtirar għall-frat, għan-nagħaġ u għall-mogħoż u rreferiet il-kwistjoni lill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu Veterinarju (CVMP, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use).

Għalhekk, fl-1 ta' Settembru 2016, Franza bdiet proċedura skont l-Artikolu 35 tad-Direttiva 2001/82/KE, għall-prodotti mediċinali veterinarji Zanil u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tiegħu. Is-CVMP intalab jirrieżamina d-data kollha disponibbli dwar it-tnaqqis tar-residwi u biex jirrakkomanda perjodi tal-irtirar għall-ħalib, il-laħam u l-ġewwieni tal-animall derivati minn frat, nagħaġ u mogħoż ikkurati.

2. Diskussjoni dwar id-data disponibbli

Tnaqqis tar-residwi fil-laħam u fil-ġewwieni tal-frat

Ġie ppreżentat studju dwar it-tnaqqis tar-residwi konformi mal-GLP fil-frat, li sar bil-prodott mediċinali veterinarju "Zanil Fluke Drench" bid-doża rakkomandata (10 mg oxyclozanide għal kull kg tal-piż tal-

ġisem). L-istudju sar fl-2000 b'sittax-il annimal ikkurati (8 irġiel u 8 nisa) u bi grupp ta' kontroll li kien jikkonsisti minn erba' annimali mhux ikkurati għal kull grupp (żewġ irġiel u żewġ nisa).

Inqatlu erba' annimali kkurati (tnejn minn kull sess) fil-jiem 2, 4, 7 u 10 wara l-għoti. L-animali ta' kontroll mhux ikkurati (wieħed minn kull sess) inqatlu fil-jiem 2 u 10.

Il-kampjuni tat-tessut ġew analizzati bl-użu ta' metodu analitiku HPLC-MS/MS. Il-konċentrazzjoni tar-residwi ta' oxyclozanide fil-fwied, fil-kliewi u fil-muskoli kienu taħt il-limiti massimi ta' residwi (MRLs) rispettivi fil-jum 7 wara l-għoti, waqt li r-residwi fix-xaħam kienu taħt sew l-MRL fil-jum 10 wara l-għoti.

Qabel wettaq l-analiżi statistika, is-CVMP ikkoreġa l-konċentrazzjonijiet tar-residwi ta' oxyclozanide mhux ipproċessati rrappurtati fl-istudju bi preċiżjoni għal kull lott minflok bi preċiżjoni matul il-jum evalwati fl-istudju ta' validazzjoni, għax dawn il-preċiżjonijiet għal kull lott jiddevjaw b'mod konsiderevoli mill-preċiżjoni matul il-jum. Id-data dwar ix-xaħam ikkalkulata mill-ġdid (fil-jiem 2, 4 u 7 wara l-għoti) ġiet analizzata bl-użu tas-software statistiku tal-EMA (WT 1.4). Il-preżunzjonijiet tal-log-linearità, l-omoġeneità tal-varjanzi u n-normalità tar-residwali ġew ikkonfermati u ġie kkalkulat perjodu tal-irtirar ta' 12.78 jiem.

Għalhekk, il-Kumitat ikkunsidra li abbażi tar-riżultati ta' dan l-istudju, jista' jiġi rakkomandat perjodu tal-irtirar sigur ta' 13-il jum għal-laħam u l-ġewwieni tal-frat.

Ma ġiet approvduta l-ebda data oħra dwar ir-residwi fil-laħam u l-ġewwieni tal-frat mill-applikanti/mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Tnaqqis tar-residwi fil-laħam u l-ġewwieni tan-nagħaġ

Ġie ppreżentat studju dwar it-tnaqqis tar-residwi konformi mal-GLP fin-nagħaġ, li sar bil-prodott mediċinali veterinarju "Nilzan Drench Plus", prodott kkombinat li fih oxyclozanide (3.1% w/v) u levamisole (1.5% w/v). Il-prodott "Nilzan Drench Plus" ingħata mill-ħalq lin-nagħaġ bid-doża rakkomandata waħda ta' 15 mg oxyclozanide għal kull kg tal-piż tal-ġisem u 7.5 mg levamisole għal kull kg tal-piż tal-ġisem. L-istudju sar fis-sena 2000 b'sittax-il annimal ikkurati (8 irġiel u 8 nisa) u bi grupp ta' kontroll li kien jikkonsisti minn erba' annimali mhux ikkurati (żewġ irġiel u żewġ nisa).

Inqatlu erba' annimali ikkurati (tnejn minn kull sess) fil-jiem 5, 10, 15 u 21 wara l-għoti. L-animali ta' kontroll mhux ikkurati (wieħed minn kull sess) inqatlu fil-jiem 5 u 21.

Il-kampjuni tat-tessut ġew analizzati bl-użu ta' metodu analitiku HPLC-MS/MS. Il-konċentrazzjoni tar-residwi ta' oxyclozanide fil-fwied, fil-kliewi, fil-muskolu u fix-xaħam kienu taħt l-MRLs rispettivi u kien hemm limitu ta' kwantifikazzjoni aktar baxx fil-jiem 10 u 15 wara l-għoti.

Il-livelli tar-residwi wkoll kienu taħt l-MRLs (u l-limitu ta' kwantifikazzjoni) fil-fwied, il-kliewi u l-muskolu fil-jum 21. Madankollu l-kampjuni kollha tax-xaħam mill-erba' annimali kkurati u minn wieħed mill-annimali ta' kontroll issagrifikati fil-jum 21 kellhom livelli identifikabbli ta' oxyclozanide, b'valuri oġġla mill-kampjuni tax-xaħam mill-jiem 5, 10 u 15. Il-kampjuni minn tlieta minn erba' annimali kkurati kienu 'l fuq mill-limitu ta' kwantifikazzjoni (wieħed minnhom kien 'il fuq mill-MRL għax-xaħam (20 µg/kg)), u l-kampjun minn wieħed mill-annimali ta' kontroll ukoll kien 'il fuq mill-MRL.

Ir-residwi fil-jum 21 ġew ikkunsidrati li huma valuri erratiċi u ġew esklużi mill-analiżi. Ġie nnutat li studju radjotikkettat dwar ¹⁴C-oxyclozanide rrappurtat f'paragrafu 25 tar-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni tal-MRL (EPMAR, European Public MRL Assessment Report) tas-CVMP għal oxyclozanide (EMA/MRL/889/03-FINAL)¹ jindika li r-residwi kollha totali ta' ¹⁴C-oxyclozanide kienu taħt sew l-MRL wara erbatax-il jum u li ma żdidux wara dan. Abbażi ta' dan, meta jiġi kkunsidrat li fl-istudju bil-prodott ikkombinat "Nilzan Drench Plus", ir-residwi tkeġju wkoll fil-kontroll mhux ikkurati, ir-riżultati li

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

dehru fl-istudju b'“Nilzan Drench Plus” fil-jum 21 ġew ikkunsidrati li huma valuri erratiċi u ġew esklużi mill-analiżi.

Fid-dawl tan-nuqqasijiet innutati fl-istudju b'“Nilzan Drench Plus”, prinċipalment il-fatt li l-prodott li ntuża kien prodott ikkombinat (oxyclozanide u levamisole) minflok il-monoprodott Zanil (oxyclozanide) u r-riżultati anormali nkisbu fil-jum 21, l-użu ta' fattur ta' sigurtà suffiċjenti ta' tal-inqas 30 % ġie kkunsidrat b'ħala wieħed xieraq fid-derivazzjoni tal-perjodu tal-irtirar. Abbażi ta' dan l-istudju, li fih ir-residwi fit-tessuti kollha kienu taħt l-MRL fil-jum 10, u abbażi tad-data rrappurtata fl-EPMAR tas-CVMP għal oxyclozanide (EMA/MRL/889/03-FINAL), fejn ir-residwi totali kienu taħt l-MRLs fit-tessuti kollha fil-punt ta' żmien tal-jum 14, jinżamm perjodu tal-irtirar ta' 14-il jum.

Perjodu tal-irtirar ta' 14-il jum huwa wkoll appoġġjat mill-fatt li l-istess ċifra tista' tintlaħaq billi tiġi estrapolata mill-perjodu tal-irtirar rakkomandat għall-frat, meta tiġi kkunsidrata n-nofs ħajja ta' oxyclozanide fix-xaħam. Din in-nofs ħajja ġiet ikkalkulata li hija madwar 1.1 jiem abbażi tal-istudju pivotali fil-frat (irrappurtat hawn fuq). Peress li ż-żieda fid-doża bejn il-frat u n-nagħaġ/il-mogħoż hija inqas mid-doppju, għandha tiżdied nofs ħajja waħda (*jigifieri* madwar jum 1) għall-perjodu tal-irtirar għal-laħam u l-ġewwieni tal-frat (13-il jum) sabiex tikkumpensa għad-differenza fid-doża. Ġie rikonossut li l-estrapolazzjoni minn speċi maġġuri waħda għal oħra mhijiex diskussa fil-linja gwida tas-CVMP attwali, li l-ebda nofs ħajja speċifika għall-ispeċi għax-xaħam tan-nagħaġ mhi disponibbli u li n-nofs ħajja fix-xaħam tal-frat ġiet ikkalkulata abbażi ta' numru limitat ta' punti ta' data.

Fil-qosor, abbażi tal-istudju dwar it-tnaqqis tar-residwi li sar bil-prodott ikkombinat “Nilzan Drench Plus”, meta jiġu kkunsidrati r-riżultati dwar it-tnaqqis tar-residwi ppreżentati fl-EPMAR tas-CVMP għal oxyclozanide (EMA/MRL/889/03-FINAL), u meta jiġi kkunsidrat il-perjodu tal-irtirar rakkomandat fil-frat u n-nofs ħajja stmata fix-xaħam, huwa rakkomandat perjodu tal-irtirar ta' 14-il jum għal-laħam u l-ġewwieni tan-nagħaġ.

Ma ġiet ipprovduta l-ebda data oħra dwar ir-residwi fil-laħam u fil-ġewwieni tan-nagħaġ mill-applikanti/mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Data dwar it-tnaqqis tar-residwi fil-laħam u l-ġewwieni tal-mogħoż

Ma ġiet ipprovduta l-ebda data dwar ir-residwi fil-laħam u fil-ġewwieni tal-mogħoż mill-applikanti/mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Fin-nuqqas ta' data speċifika għall-speċi, is-CVMP qabel li jirrakkomanda applikazzjoni tal-perjodu tal-irtirar tal-laħam u l-ġewwieni propost għan-nagħaġ fil-mogħoż minħabba li r-reġimen tad-dożaġġ (15 mg oxyclozanide għal kull kg tal-piż tal-ġisem) huwa l-istess fiż-żewġ speċijiet u, kif irrappurtat fil-paragrafu 29 tal-EPMAR tas-CVMP għal oxyclozanide (EMA/MRL/889/03-FINAL) il-farmakokinetiċi ta' oxyclozanide jitqiesu li huma simili fin-nagħaġ u fil-mogħoż.

Għalhekk, abbażi tal-similaritajiet farmakokinetiċi bejn in-nagħaġ u ruminanti oħra, il-perjodu tal-irtirar ta' 14-il jum rakkomandat għal-laħam u l-ġewwieni tan-nagħaġ jista' jiġi applikat ukoll għal-laħam u l-ġewwieni tal-mogħoż. Dan huwa kkunsidrat li jirrappreżenta approċċ pragmatiku, xieraq fil-każ ta' din ir-referenza.

Data dwar it-tnaqqis tar-residwi fil-ħalib tal-frat

Ġew ippreżentati żewġ studji dwar it-tnaqqis tar-residwi fil-frat konformi mal-GLP.

L-ewwel studju sar fl-2000 bil-prodott mediċinali veterinarju “Zanil Fluke Drench” bil-volum ta' doża rakkomandat massimu wieħed ta' 105 ml ta' prodott għal kull animal u skont il-Linja gwida ta' VICH 48². Il-25 baqra inkluzi fl-istudju kienu fi stadji differenti ta' treddiġh bi produzzjoni żgħira sa

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](#)

kbira ta' ħalib. Ir-residwi tal-ħalib ġew assaġġjati bl-użu ta' metodu analitiku HPLC-MS/MS qabel il-kura u f'intervalli ta' 12-il siegħa sa 168 siegħa wara l-għoti. L-ebda waħda mill-baqar fil-gruppi tal-produzzjoni medja jew kbira ta' ħalib ma kellhom xi kampjuni b'livelli tar-residwi 'l fuq mill-MRL (10 µg/kg).

Fil-grupp ta' produzzjoni żgħira ta' ħalib, 3 minn 9 baqar kellhom livelli tar-residwi 'l fuq mill-MRL. F'dawn it-3 baqar, il-livelli massimi kienu 11.4, 20.26 u 23.2 µg/kg fis-siegħa 24 u fis-siegħa 48 wara l-għoti u l-livelli tar-residwi naqsu għal taħt l-MRL sas-6, is-7 jew it-8 taħliba wara l-għoti, għalkemm l-aħħar kampjun ippreżenta livell ta' 10.09 µg/kg, viċin tal-MRL (ta' 10 µg/kg) fit-8 taħliba wara l-għoti.

L-ebda wieħed mill-metodi statistiċi msemija fin-nota tas-CVMP għal gwida għad-determinazzjoni tal-perjodi tal-irtirar għall-ħalib (EMA/CVMP/473/98)³ ma setgħu jiġu applikati peress li r-rekwiżiti deskritti fil-linja gwida ma ġewx issodisfati. Dan kien ukoll il-każ meta d-data mhux ipproċessata giet ikkoreġuta sabiex tiġi kkunsidrata data ta' preċiżjoni għal kull lot (li dehret li kienet tiddevja b'mod konsiderevoli mill-preċiżjoni matul il-jum). Għalhekk, ġie segwit il-metodu alternattiv skont in-nota tas-CVMP għal gwida dwar l-approċċ lejn l-armonizzazzjoni tal-perjodi tal-irtirar (EMA/CVMP/036/95)⁴.

L-ewwel punt taż-żmien li fih ir-residwi kollha tal-ħalib kienu taħt l-MRL kien 108 sigħat. Is-CVMP ikkunsidra din iċ-ċifra bħala waħda li tirrappreżenta l-aġar xenarju possibbli peress li din giet derivata minn grupp ta' annimali li kien jinkludi baqar ta' produzzjoni żgħira, u li konsegwentement ma kinitx meħtieġa ż-żieda ta' medda tas-sigurtà. Għalhekk, is-CVMP ikkunsidra li, abbażi ta' dan l-istudju, seta' jiġi derivat perjodu tal-irtirar sigur ta' 108 sigħat (4.5 ijiem) mill-ħalib tal-frat.

It-tieni studju sar fl-2013 bi prodott ġeneriku li fih oxyclozanide 34 mg/ml (imqiegħed fis-suq taħt l-ismijiet Chanil 34 mg/ml suspensjoni orali għall-frat u Rumenil 34 mg/ml suspensjoni orali għall-frat). Il-prodott ingħata lil 22 baqra bil-volum ta' doża rakkomandat massimu wieħed ta' 105 ml ta' prodott għal kull annimal u skont il-Linja gwida 48 ta' VICH. Ir-residwi tal-ħalib ġew assaġġjati bl-użu ta' metodu analitiku HPLC-MS/MS qabel il-kura u f'intervalli ta' 12-il siegħa sa 72 siegħa wara l-għoti. Wara l-kura, ir-residwi ta' oxyclozanide fil-ħalib kienu taħt l-MRL fit-taħlibiet kollha. L-ogħla livelli ta' residwi (2 µg/kg jiġifieri 1/5 tal-MRL) ġew osservati f'baqra waħda fit-tieni taħliba.

L-ebda wieħed mill-metodi statistiċi deskritti fin-nota tas-CVMP għal gwida għad-determinazzjoni tal-perjodi tal-irtirar għall-ħalib (EMA/CVMP/473/98) ma ġew ikkunsidrati xierqa għall-analiżi tad-data minħabba n-numru kbir ta' konċentrazzjonijiet tar-residwi taħt l-LOQ. Bl-użu tal-metodu alternattiv, seta' jiġi derivat perjodu tal-irtirar ta' zero sigħat abbażi tar-riżultati ta' dan l-istudju, peress li l-kampjuni tal-ħalib ingħabru kull 12-il siegħa, u saħansitra fl-ewwel punt taż-żmien, ir-residwi dehru li kienu taħt l-MRL.

Ma giet ipprovduta l-ebda data oħra dwar ir-residwi fil-ħalib tal-frat mill-applikanti/mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Filwaqt li dawn il-prodotti mediċinali veterinarji (il-prodott t' referenza Zaniil u l-ġeneriċi tiegħu Chanil/Rumenil) huma suspensjonijiet orali, bijoekwivalenti u għandu jkollhom perjodi tal-irtirar simili, iż-żewġ studji dwar it-tnaqqis tar-residwi wasslu għal perjodi tal-irtirar differenti sostanzjalment.

Abbażi tad-data dwar it-tnaqqis tar-residwi disponibbli, is-CVMP ikkunsidra li l-livelli tar-residwi ta' oxyclozanide huma ogħla f'baqar bi produzzjoni baxxa ta' ħalib u li l-produzzjoni ta' ħalib ta' kuljum għandha aktar influwenza fuq il-livelli tar-residwi tal-ħalib milli l-piżijiet tal-ġisem tal-annimali. Fl-ewwel studju, intuża grupp ta' baqar bi produzzjoni baxxa ħafna ta' ħalib (11 sa 14 L/jum) filwaqt li fit-tieni studju, il-produzzjoni l-iktar baxxa ta' ħalib kienet 16.8 L/jum/annimal. Is-CVMP ikkonkluda li għad-determinazzjoni tal-perjodu tal-irtirar, għandu jiġi kkunsidrat l-aġar xenarju possibbli, jiġifieri

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](#)

għandha tingħata kunsiderazzjoni lil residwi f'annimali ta' produzzjoni baxxa. Għalhekk, il-Kumitat ikkunsidra li abbażi tad-data disponibbli, seta' jiġi derivat perjodu tal-irtirar sigur ta' 108 sigħat (4.5 ijiem) għall-frat tal-ħalib.

Data dwar it-tnaqqis tar-residwi fil-ħalib tan-nagħaġ u tal-mogħoż

Ma għiet ipprovduta l-ebda data oħra dwar ir-residwi fil-ħalib tan-nagħaġ u tal-mogħoż mill-applikanti/mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Bil-għan li jippreserva d-disponibbiltà tal-prodott, is-CVMP adotta approċċ pragmatiku, billi aċċetta l-estrapolazzjoni tal-perjodu tal-irtirar tal-ħalib mill-frat għan-nagħaġ u għall-mogħoż, minkejja l-fatt li d-doża għan-nagħaġ u għall-mogħoż (15 mg oxyclozanide għal kull kg tal-piż tal-ġisem) hija oghla minn dik għall-annimali bovini (10 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem). Skont l-EPMAR tas-CVMP għal oxyclozanide (EMA/MRL/889/03-FINAL), il-farmakokinetiċi u d-data dwar it-tnaqqis tar-residwi mhumu differenti b'mod sinifikanti bejn il-frat, in-nagħaġ u l-mogħoż.

Sabiex jimmitiga għall-inċertezza minħabba d-differenza fid-dożaġġ bejn l-ispeċijiet u l-produzzjoni tal-ħalib u l-konċentrazzjonijiet tax-xaħam differenti fil-ħalib min-nagħaġ u mill-mogħoż meta mqabbla mal-frat, is-CVMP jirrakkomanda l-użu ta' fattur ta' sigurtà ta' 1.5 meta mqabbel mal-perjodu tal-irtirar rakkomandat tal-ħalib tal-frat (108 sigħat jew 4.5 ijiem), li jirriżulta f'perjodu tal-irtirar ta' 7 ijiem għall-ħalib min-nagħaġ u mill-mogħoż.

3. Valutazzjoni benefiċċji/riskji

Introduzzjoni

Is-CVMP intalab jirrieżamina d-data kollha disponibbli dwar it-tnaqqis tar-residwi għall-prodott mediċinali veterinarju Zani u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tiegħu u biex jirrakkomanda perjodi tal-irtirar għall-ħalib, il-laħam u l-ġewwieni tal-annimal derivati minn frat, nagħaġ u mogħoż ikkurati.

Valutazzjoni tal-benefiċċji

Waqt li l-effikaċja tal-prodotti fil-frat, fin-nagħaġ u fil-mogħoż ma għietx ivvalutata speċifikament bħala parti minn din ir-referenza, il-prodotti li qed jiġu vvalutati huma kkunsidrati li huma effettivi fil-kura u fil-kontroll tal-fasciolosis ikkawżata minn parassiti adulti (*Fasciola* spp.). Id-dożi rakkomandati huma ta' 10 mg oxyclozanide għal kull kg bw għall-frat u 15 mg oxyclozanide għal kull kg bw għan-nagħaġ u għall-mogħoż.

Valutazzjoni tar-riskji

Il-kwalità, is-sigurtà tal-annimal fil-mira, is-sigurtà tal-utent, ir-riskju ambjentali u r-reżistenza għall-parassiti għal Zani u ismijiet assoċjati, u għall-prodotti ġeneriċi tiegħu ma għewx ivvalutati f'din il-proċedura ta' referenza.

Ġie identifikat riskju ta' livelli tar-residwi li jaqbu l-MRLs wara xi ftit mill-perjodi tal-irtirar approvati abbażi tad-data pprovduta dwar it-tnaqqis tar-residwi tal-ħalib, tal-laħam u tal-ġewwieni tal-annimal. Meta l-prodotti jingħataw bid-dożi rakkomandati, id-data disponibbli appoġġjat:

- perjodu tal-irtirar tal-laħam u l-ġewwieni tal-frat ta' 13-il jum,
- perjodu tal-irtirar tal-ħalib tal-frat ta' 108 sigħat (4.5 ijiem),
- perjodu tal-irtirar tal-laħam u l-ġewwieni tan-nagħaġ u tal-mogħoż ta' 14-il jum,
- perjodu tal-irtirar tal-ħalib tan-nagħaġ u tal-mogħoż ta' 7 ijiem.

Dawn il-perjodi tal-irtirar huma kkunsidrati adegwati biex jiżguraw is-sigurtà tal-konsumatur.

Miżuri ta' ġestjoni jew ta' mitigazzjoni tar-riskji

Is-CVMP ikkunsidra li l-perjodi tal-irtirar għall-ħalib, il-laħam u l-ġewwieni tal-animall derivati minn frat, nagħaġ u mogħoż ikkurati għandhom jiġu emendati kif propost sabiex jipprovdu assigurazzjoni għas-sigurtà tal-konsumatur.

Evalwazzjoni u konklużjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Wara li kkunsidra r-raġunijiet għar-referenza u d-data disponibbli, is-CVMP ikkonkluda li l-perjodi tal-irtirar għall-ħalib, għal-laħam u għall-ġewwieni tal-animall derivati minn frat, nagħaġ u mogħoż ikkurati għandhom jiġu emendati kif rakkomandat sabiex jipprovdu assigurazzjoni għas-sigurtà tal-konsumatur.

Għalhekk, il-bilanċ globali bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali veterinarji Zani u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tagħhom jibqa' pożittiv soġġett għat-tibdil rakkomandat fl-informazzjoni dwar il-prodott (ara Anness III).

Raġunijiet għall-emendar tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Billi

- abbażi tad-data dwar it-tnaqqis tar-residwi disponibbli, is-CVMP ikkunsidra li l-perjodi tal-irtirar għall-ħalib, għal-laħam u għall-ġewwieni tal-animall derivati minn frat, nagħaġ u mogħoż ikkurati għandhom jiġu emendati sabiex jipprovdu assigurazzjoni għas-sigurtà tal-konsumatur;
- is-CVMP qies li l-bilanċ globali bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti taħt din il-proċedura jibqa' pożittiv soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott;

is-CVMP irrakkomanda varjazzjonijiet fl-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali veterinarji Zani u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tagħhom jibqa' pożittiv (Ara Anness I) sabiex jiġu emendati l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif f'konformità mat-tibdil rakkomandat fl-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III.

Anness III

Emendi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Fejn frat, nagħaġ u/jew mogħoż diġà ġew approvati bħala speċijiet fil-mira, għandha tintuża l-kitba ta' hawn taht fir-rigward tal-ispeċijiet rilevanti:

Karatteristiċi tal-prodott fil-qosor

4.11 Perjod(i) tal-irtirar

Frat:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 13-il jum.

Ħalib: 108 sigħat (4.5 ijiem).

Nagħaġ:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 14-il jum.

Ħalib: 7 ijiem.

Mogħoż:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 14-il jum.

Ħalib: 7 ijiem.

Tikkettar:

8. PERJODU TAL-IRTIRAR

Frat:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 13-il jum.

Ħalib: 108 sigħat (4.5 ijiem).

Nagħaġ:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 14-il jum.

Ħalib: 7 ijiem.

Mogħoż:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 14-il jum.

Ħalib: 7 ijiem.

Fuljett ta' tagħrif:

10. PERJODU TAL-IRTIRAR

Erat:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 13-il jum.

Ħalib: 108 sigħat (4.5 ijiem).

Nagħaq:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 14-il jum.

Ħalib: 7 ijiem.

Mogħoż:

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 14-il jum.

Ħalib: 7 ijiem.