

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van de diergeneesmiddelen, diersoorten, toedieningswegen en aanvragers/houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Oostenrijk	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal
België	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal
België	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
België	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal
Bulgarije	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen, geiten	Oraal
Bulgarije	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal
Bulgarije	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal
Kroatië	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspenzija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Denemarken	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Frankrijk	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Frankrijk	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Frankrijk	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Frankrijk	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVALE POUR BOVINS	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal
Duitsland	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Hongarije	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Ierland	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Ierland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal
Ierland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal
Ierland	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Italië	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Italië	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal
Noorwegen	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Polen	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Portugal	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Roemenië	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Slovenië	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Slovenië	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	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Spanje	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal
Spanje	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	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal

Lidstaat EU/EER	Aanvrager /houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Nederland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal
Nederland	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Nederland	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal
Verenigd Koninkrijk	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	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Verenigd Koninkrijk	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyclozanide	34 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal
Verenigd Koninkrijk	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	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Zanil en verwante namen, en generieke producten daarvan (zie bijlage I)

1. Inleiding

De diergeneesmiddelen Zanil en verwante namen, en generieke producten daarvan, zijn orale suspensies die 34 mg oxyclozanide per ml bevatten. Oxyclozanide is een salicylanilide anthelminticum dat wordt gebruikt voor de behandeling van fasciolose bij runderen, schapen en geiten en ook voor de eliminatie van gravide lintwormsegmenten (*Moniezia* spp).

Fasciola hepatica (generieke benaming: leverbot) is de verwekker van fasciolose (leverbotziekte), economisch gezien wereldwijd een van de belangrijkste helminthziekten onder vee. Zowel de onvolwassen als de volwassen botten zijn schadelijk voor de doeldiersoort. De bestrijding van leverbot wordt hoofdzakelijk bewerkstelligd door behandeling met diergeneesmiddelen die flukicidale stoffen bevatten en wordt ook ondersteund door passende veehouderijmaatregelen (bijv. niet laten grazen in laaggelegen weiden of natte weiden nabij vijvers en beken).

Voor runderen is de aanbevolen dosering 10 mg oxyclozanide per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 3 ml van het middel per 10 kg lichaamsgewicht) met een maximale dosis van 3,5 g oxyclozanide per dier (overeenkomend met 105 ml middel per dier). Voor schapen en geiten is de aanbevolen dosis 15 mg oxyclozanide per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 4,4 ml product per 10 kg lichaamsgewicht) met een maximale dosis van 0,68 g oxyclozanide per dier (overeenkomend met 20 ml product per dier).

Het Europese referentieproduct is Zanil, dat in verschillende lidstaten van de Europese Unie sinds tientallen jaren is goedgekeurd. Frankrijk merkte op dat in de lidstaten van de EU/EER voor Zanil en verwante namen, en generieke producten daarvan, verschillende wachttijden voor melk en (orgaan)vlees van behandelde runderen en schapen zijn vastgesteld. Voor (orgaan)vlees van runderen varieerden de goedgekeurde wachttijden van 10 dagen tot 28 dagen; voor melk van runderen van nul uur tot 108 uur; voor (orgaan)vlees van schapen van 14 dagen tot 28 dagen; voor schapenmelk van 'niet gebruiken bij schapen die melk voor menselijke consumptie produceren' tot 7 dagen. Voor geiten is de wachttijd voor (orgaan)vlees 14 dagen en de wachttijd voor melk nul dagen.

In aanmerking nemend dat Zanil oraal wordt toegediend en ervan uitgaand dat de bio-equivalentie tussen Zanil en generieke producten daarvan wordt aanvaard, was Frankrijk van oordeel dat het in het belang van de consumentenveiligheid is om de geschiktheid van de wachttijden voor runderen, schapen en geiten te beoordelen en verwees het de zaak naar het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP).

Daarom zette Frankrijk op 1 september 2016 krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG een procedure in gang voor de diergeneesmiddelen Zanil en verwante namen, en generieke producten daarvan. Het CVMP werd verzocht om alle beschikbare residudepletiegegevens te beoordelen en wachttijden voor melk en (orgaan)vlees afkomstig van behandelde runderen, schapen en geiten aan te bevelen.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Residuepletie in (orgaan)vlees van runderen

Er werd een GLP-conform residuepletie-onderzoek bij runderen ingediend, dat was uitgevoerd met het diergeneesmiddel 'Zanil Fluke Drench' met de aanbevolen dosering (10 mg oxyclozanide per kg

lichaamsgewicht). Het onderzoek werd in 2000 uitgevoerd met 16 behandelde dieren (8 mannelijke en 8 vrouwelijke) en een controlegroep bestaande uit 4 onbehandelde dieren per groep (2 mannelijke en 2 vrouwelijke).

Er werden 2, 4, 7 en 10 dagen na toediening 4 behandelde dieren geslacht (2 van ieder geslacht). De onbehandelde controledieren (1 van ieder geslacht) werden geslacht na 2 en 10 dagen.

Met behulp van de analysemethode HPLC-MS/MS werden weefselmonsters geanalyseerd. De concentratie oxyclozanide-residuen in de lever, nieren en spieren lagen 7 dagen na toediening onder de respectieve maximale residulimieten (MRL's) terwijl de residuen in vet 10 dagen na toediening ruim onder de MRL vielen.

Voorafgaand aan de statistische analyse corrigeerde het CVMP de in het onderzoek gemelde ruwe residuconcentraties oxyclozanide voor de nauwkeurigheid van één enkele batch in plaats van de nauwkeurigheid tussen dagen die in het validatie-onderzoek werd beoordeeld, omdat de nauwkeurigheid van één batch sterk afwijkt van de nauwkeurigheid tussen dagen. De opnieuw berekende gegevens voor vet (2, 4 en 7 dagen na toediening) werden geanalyseerd met behulp van de statistische software van het EMA (WT 1.4). Aannames van log-lineariteit, homogeniteit van variaties en normaliteit van residuen werden bevestigd en er werd een wachttijd van 12,78 dagen berekend.

Het CVMP was derhalve van oordeel dat op basis van de resultaten van dit onderzoek een veilige wachttijd van 13 dagen voor (orgaan)vlees van runderen kan worden aanbevolen.

Er werden geen andere residudepletiegegevens met betrekking tot (orgaan)vlees van runderen ingediend door de aanvragers/vergunninghouders.

Residuepletie in (orgaan)vlees van schapen

Er werd een GLP-conform residuepletie-onderzoek bij schapen ingediend, dat was uitgevoerd met het diergeneesmiddel 'Nilzan Drench Plus', een combinatieproduct dat oxyclozanide (3,1% w/v) en levamisol (1,5% w/v) bevat. Het product 'Nilzan Drench Plus' werd oraal toegediend aan schapen met de enkelvoudige aanbevolen dosering van 15 mg oxyclozanide per kg lichaamsgewicht en 7,5 mg levamisol per kg lichaamsgewicht. Het onderzoek werd in 2000 uitgevoerd met 16 behandelde dieren (8 mannelijke en 8 vrouwelijke) en een controlegroep bestaande uit 4 onbehandelde dieren (2 mannelijke en 2 vrouwelijke).

Er werden 5, 10, 15 en 21 dagen na toediening 4 behandelde dieren geslacht (2 van ieder geslacht). De onbehandelde controledieren (1 van ieder geslacht) werden geslacht na 5 en 21 dagen.

Met behulp van de analysemethode HPLC-MS/MS werden weefselmonsters geanalyseerd. De concentratie oxyclozanide-residuen in de lever, nieren, spieren en vet lagen 10 en 15 dagen na toediening onder de respectieve MRL's en de onderste kwantificeringslimiet.

De residuconcentraties in de lever, nieren en spieren lagen op dag 21 ook onder de MRL's (en de kwantificeringslimiet). Alle vetmonsters van de 4 behandelde dieren en 1 van de controledieren die op dag 21 werden gedood, hadden echter waarneembare concentraties oxyclozanide, met hogere waarden dan in de vetmonsters van dag 5, 10 en 15. De monsters van 3 van de 4 behandelde dieren lagen boven de kwantificeringslimiet (waarvan er 1 boven de MRL voor vet lag (20 µg/kg)), en het monster van 1 van de controledieren lag ook boven de MRL.

De residuen op dag 21 werden beschouwd als uitschieters en werden niet in de analyse opgenomen. Er werd opgemerkt dat uit een onderzoek met radioactief gelabelde ¹⁴C-oxyclozanide waarover melding werd gedaan in alinea 25 van het Europees openbaar MRL-beoordelingsrapport (EPMAR) voor oxyclozanide van het CVMP (EMA/MRL/889/03-FINAL)¹, naar voren komt dat alle totale

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

¹⁴C-oxyclozanide-residuen na 14 dagen onder de MRL lagen en dat deze daarna niet stegen. Op basis hiervan en in aanmerking nemend dat in het onderzoek met het combinatieproduct 'Nilzan Drench Plus' residuen ook in de onbehandelde controlegroep werden gemeten, werden de in het onderzoek met 'Nilzan Drench Plus' waargenomen resultaten op dag 21 als uitschieters beschouwd en niet in de analyse opgenomen.

Vanwege de tekortkomingen die in het onderzoek met 'Nilzan Drench Plus' werden opgemerkt, namelijk dat het gebruikte product een combinatieproduct (oxyclozanide en levamisol) was in plaats van het monoproduct Zaniil (oxyclozanide) en dat op dag 21 abnormale resultaten werden verkregen, werd het gebruik van een toereikende veiligheidsfactor van ten minste 30% passend geacht voor het berekenen van de wachttijd. Op basis van dit onderzoek, waarin de residuen in alle weefsels op dag 10 onder de MRL lagen, en van de gegevens die werden gemeld in het EPMAR voor oxyclozanide van het CVMP (EMA/MRL/889/03-FINAL), waarbij de totale residuen in alle weefsels op het meetpunt op dag 14 onder de MRL's lagen, wordt een wachttijd van 14 dagen aangehouden.

Een wachttijd van 14 dagen wordt ook ondersteund door het feit dat hetzelfde getal kan worden bereikt door extrapolatie van de wachttijd die is aanbevolen voor runderen, rekening houdend met de halfwaardetijd van oxyclozanide in vet. Deze halfwaardetijd werd vastgesteld op ongeveer 1,1 dagen op basis van het (bovengenoemde) hoofdonderzoek bij runderen. Omdat de dosis bij schapen/geiten minder dan twee keer zo hoog is als bij runderen, moet 1 halfwaardetijd (d.w.z. ongeveer 1 dag) bij de wachttijd voor (orgaan)vlees van runderen worden opgeteld (13 dagen) om het verschil in dosis te compenseren. Er werd erkend dat extrapolatie van de ene grotere diersoort naar de andere in de huidige CVMP-richtlijnen niet wordt besproken, dat er geen soortspecifieke halfwaardetijd voor vet van schapen beschikbaar is en dat de halfwaardetijd voor vet van runderen werd berekend op basis van een beperkt aantal gegevenspunten.

Samenvattend wordt op basis van het residudepletie-onderzoek dat werd uitgevoerd met het combinatieproduct 'Nilzan Drench Plus', rekening houdend met de residudepletieresultaten die worden gepresenteerd in het EPMAR voor oxyclozanide van het CVMP (EMA/MRL/889/03-FINAL), en rekening houdend met de wachttijd die wordt aanbevolen voor runderen en de geschatte halfwaardetijd in vet, een wachttijd van 14 dagen voor (orgaan)vlees van schapen aanbevolen.

Er werden geen andere residudepletiegegevens met betrekking tot (orgaan)vlees van schapen ingediend door de aanvragers/vergunninghouders.

Residuepletiegegevens met betrekking tot (orgaan)vlees van geiten

Er werden geen residudepletiegegevens met betrekking tot (orgaan)vlees van geiten ingediend door de aanvragers/vergunninghouders.

Vanwege het ontbreken van soortspecifieke gegevens stemde het CVMP ermee in de voor schapen voorgestelde wachttijd voor (orgaan)vlees toe te passen bij geiten omdat het doseringsschema (15 mg oxyclozanide per kg lichaamsgewicht) bij de twee soorten hetzelfde is en de farmacokinetiek van oxyclozanide bij schapen en geiten geacht wordt vergelijkbaar te zijn, zoals gemeld in alinea 29 van het EPMAR voor oxyclozanide van het CVMP (EMA/MRL/889/03-FINAL).

Op basis van de farmacokinetische overeenkomsten tussen schapen en andere herkauwers kan de voor (orgaan)vlees van schapen voorgestelde wachttijd van 14 dagen ook worden toegepast bij (orgaan)vlees van geiten. Dit wordt in het geval van deze verwijzing een passende pragmatische benadering geacht.

Residuepletiegegevens met betrekking tot melk van runderen

Er werden twee GLP-conforme residudepletie-onderzoeken bij runderen ingediend.

Het eerste onderzoek werd in 2000 uitgevoerd met het diergeneesmiddel 'Zanil Fluke Drench' met het enkelvoudige maximale aanbevolen dosisvolume van 105 ml product per dier en overeenkomstig VICH-richtsnoer 48². De 25 koeien die bij het onderzoek betrokken waren, bevonden zich in verschillende stadia van lactatie met een lage tot hoge melkopbrengst. Residuen in melk werden vóór de behandeling en met tussenpozen van 12 uur tot 168 uur na toediening onderzocht met behulp van de analysemethode HPLC-MS/MS. Bij geen van de koeien in de groepen met een middelmatige of hoge melkopbrengst waren de residuconcentraties in de monsters hoger dan de MRL (10 µg/kg).

In de groep met een lage melkopbrengst hadden 3 van de 9 koeien een residuconcentratie boven de MRL. Bij deze 3 koeien waren de maximale concentraties 24 en 48 uur na toediening 11,4, 20,26 en 23,2 µg/kg en daalde de residuconcentratie tot onder de MRL bij de zesde, zevende of achtste keer melken na toediening, hoewel bij het laatste monster een concentratie van 10,09 µg/kg werd gemeten, wat dicht tegen de MRL (van 10 µg/kg) bij de achtste keer melken na toediening lag.

Geen van de statistische methoden die worden genoemd in de richtlijn ter bepaling van de wachttijd voor melk van het CVMP (EMA/CVMP/473/98)³ kon worden toegepast aangezien niet werd voldaan aan de in de richtlijn beschreven eisen. Dit was ook het geval wanneer de ruwe gegevens werden gecorrigeerd voor de nauwkeurigheid van één enkele batch (die sterk bleek af te wijken van de nauwkeurigheid tussen dagen). Derhalve werd de alternatieve methode conform het richtsnoer inzake methodes om wachttijden te harmoniseren van het CVMP (EMA/CVMP/036/95)⁴ gevolgd.

Het eerste tijdstip waarop alle residuen in melk onder de MRL lagen was 108 uur. Het CVMP was van mening dat dit getal een worstcasescenario weergaf aangezien het was afgeleid van een groep dieren met koeien met een lage melkopbrengst, en dat derhalve geen veiligheidsmarge hoefde te worden toegevoegd. Het CVMP was daarom van oordeel dat op basis van dit onderzoek voor melk van runderen een veilige wachttijd van 108 uur (4,5 dagen) kon worden vastgesteld.

Het tweede onderzoek werd in 2013 uitgevoerd met een generiek product dat oxyclozanide 34 mg/ml bevatte (in de handel gebracht onder de namen Chanil 34 mg/ml orale suspensie voor runderen en Rumenil 34 mg/ml orale suspensie voor runderen). Het product werd toegediend aan 22 koeien met het enkelvoudige maximale aanbevolen dosisvolume van 105 ml product per dier en overeenkomstig VICH-richtsnoer 48. Residuen in melk werden vóór de behandeling en met tussenpozen van 12 uur tot 72 uur na toediening onderzocht met behulp van de analysemethode HPLC-MS/MS. Na de behandeling lagen de oxyclozanide-residuen in melk telkens wanneer er werd gemelkt onder de MRL. De hoogste residuconcentraties (2 µg/kg d.w.z. 1/5 van de MRL) werden waargenomen bij 1 koe bij de tweede keer melken.

Geen van de statistische methoden die worden beschreven in de richtlijn ter bepaling van de wachttijd voor melk van het CVMP (EMA/CVMP/473/98) werd passend geacht voor analyse van de gegevens vanwege het grote aantal residuconcentraties onder de LOQ. Met behulp van de alternatieve methode kon op basis van de resultaten van dit onderzoek een wachttijd van nul uur worden afgeleid, aangezien iedere 12 uur melkmonsters werden genomen en de residuen zelfs op het eerste meetpunt onder de MRL bleken te liggen.

Er werden geen andere residudepletiegegevens met betrekking tot (orgaan)vlees van runderen ingediend door de aanvragers/vergunninghouders. Hoewel deze diergeneesmiddelen (het referentieproduct Zanil en generieke producten daarvan, te weten Chanil/Rumenil) orale suspensies zijn, biologisch gelijkwaardig zijn en vergelijkbare wachttijden zouden moeten hebben, leidden de 2 residudepletie-onderzoeken tot wezenlijk verschillende wachttijden.

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](#)

Op basis van de beschikbare residudepletiegegevens was het CVMP van oordeel dat de residuconcentraties voor oxyclozanide hoger zijn bij koeien met een lage melkopbrengst en dat de dagelijkse melkopbrengst een grotere invloed heeft op de residuconcentraties in melk dan het lichaamsgewicht van de dieren. In het eerste onderzoek werd een groep koeien gebruikt met een zeer lage melkopbrengst (11 tot 14 l/dag) terwijl de laagste melkopbrengst in het tweede onderzoek 16,8 l/dag/dier was. Het CVMP concludeerde dat voor het bepalen van de wachttijd het worstcasescenario in aanmerking moet worden genomen, d.w.z. dat rekening moet worden gehouden met residuen bij koeien met een lage melkopbrengst. Het CVMP was derhalve van oordeel dat op basis van de beschikbare gegevens een veilige wachttijd van 108 uur (4,5 dagen) voor melk van runderen kon worden aanbevolen.

Residuepletiegegevens met betrekking tot melk van schapen en geiten

Er werden geen residuepletiegegevens met betrekking tot melk van schapen en geiten ingediend door de aanvragers/vergunninghouders.

Om de beschikbaarheid van het product te behouden heeft het CVMP voor een pragmatische benadering gekozen, waarbij extrapolatie van de wachttijd voor melk van runderen naar schapen en geiten wordt aanvaard, ondanks het feit dat de dosis voor schapen en geiten (15 mg oxyclozanide per kg lichaamsgewicht) hoger is dan die voor runderen (10 mg oxyclozanide per kg lichaamsgewicht). Volgens het EPMAR voor oxyclozanide van het CVMP (EMA/MRL/889/03-FINAL) is er geen significant verschil tussen de farmacokinetiek en de residuepletiegegevens van runderen, schapen en geiten.

Om de onzekerheid wegens het verschil in dosering tussen de soorten en het verschil in melkopbrengst en vetconcentraties in melk van schapen en geiten ten opzichte van runderen te beperken, adviseert het CVMP het gebruik van een veiligheidsfactor van 1,5 ten opzichte van de aanbevolen wachttijd voor melk van runderen (108 uur of 4,5 dagen), wat neerkomt op een wachttijd van 7 dagen voor melk van schapen en geiten.

3. Baten-risicobeoordeling

Inleiding

Het CVMP werd verzocht om alle beschikbare gegevens over de residuepletie voor het diergeneesmiddel Zanil en verwante namen, en generieke producten daarvan, te beoordelen en wachttijden voor melk en (orgaan)vlees afkomstig van behandelde runderen, schapen en geiten aan te bevelen.

Beoordeling van de voordelen

Hoewel de werkzaamheid van de producten bij runderen, schapen en geiten in het kader van deze verwijzing niet specifiek is beoordeeld, worden de producten die hier worden beoordeeld werkzaam geacht voor de behandeling en beheersing van fasciolose veroorzaakt door volwassen botten (*Fasciola* spp.). De aanbevolen doses zijn 10 mg oxyclozanide per kg lg voor runderen en 15 mg oxyclozanide per kg lg voor schapen en geiten.

Risicobeoordeling

In deze verwijzingsprocedure werden de kwaliteit, de doeldiergeveiligheid, de veiligheid voor de gebruiker, het milieurisico en de parasitaire resistentie voor Zanil en verwante namen, en generieke producten daarvan, niet beoordeeld.

Op basis van de ingediende residuepletiegegevens voor melk en (orgaan)vlees werd vastgesteld dat er een risico bestaat dat residuconcentraties na een aantal van de goedgekeurde wachttijden hoger

zijn dan de MRL's. Wanneer de producten in de aanbevolen dosering worden toegediend, ondersteunen de beschikbare gegevens:

- een wachttijd van 13 dagen voor (orgaan)vlees van runderen,
- een wachttijd van 108 uur (4,5 dagen) voor melk van runderen,
- een wachttijd van 14 dagen voor (orgaan)vlees van schapen en geiten,
- een wachttijd van 7 dagen voor melk van schapen en geiten.

Deze wachttijden worden toereikend geacht om de veiligheid voor de consument te garanderen.

Risicobeheer of risicobeperkende maatregelen

Het CVMP was van oordeel dat de wachttijden voor melk en (orgaan)vlees van behandelde runderen, schapen en geiten dienen te worden gewijzigd zoals voorgesteld om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Na de redenen voor deze verwijzing en de beschikbare gegevens te hebben overwogen, concludeerde het CVMP dat de wachttijden voor melk en (orgaan)vlees van behandelde runderen, schapen en geiten dienen te worden gewijzigd zoals aanbevolen om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

De algehele baten-risicoverhouding voor de diergeneesmiddelen Zanil en verwante namen, en generieke producten daarvan, blijft positief, met inachtneming van de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie (zie bijlage III).

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende hetgeen volgt:

- op grond van de beschikbare residuepletiegegevens was het CVMP van oordeel dat de wachttijden voor melk en (orgaan)vlees afkomstig van behandelde runderen, schapen en geiten dienen te worden gewijzigd om de veiligheid voor de consument te waarborgen;
- het CVMP oordeelde dat de algehele baten-risicoverhouding voor de aan deze procedure onderworpen producten nog steeds positief is, op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd;

het CVMP adviseert tot wijziging van de handelsvergunningen voor de diergeneesmiddelen Zanil en verwante namen, en generieke producten daarvan (zie bijlage I), teneinde de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters in overeenstemming te brengen met de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III.

Bijlage III

Wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Als runderen, schapen en/of geiten al zijn goedgekeurd als doeldiersoort(en), dient de onderstaande tekst met betrekking tot de betreffende soort te worden gebruikt:

Samenvatting van de productkenmerken

4.11 Wachttime(en)

Runderen:

(Orgaan)vlees: 13 dagen.

Melk: 108 uur (4,5 dagen).

Schapen:

(Orgaan)vlees: 14 dagen.

Melk: 7 dagen.

Geiten:

(Orgaan)vlees: 14 dagen.

Melk: 7 dagen.

Etikettering:

8. WACHTTIJD

Runderen:

(Orgaan)vlees: 13 dagen.

Melk: 108 uur (4,5 dagen).

Schapen:

(Orgaan)vlees: 14 dagen.

Melk: 7 dagen.

Geiten:

(Orgaan)vlees: 14 dagen.

Melk: 7 dagen.

Bijsluiter:

10. WACHTTIJD

Runderen:

(Orgaan)vlees: 13 dagen.

Melk: 108 uur (4,5 dagen).

Schapen:

(Orgaan)vlees: 14 dagen.

Melk: 7 dagen.

Geiten:

(Orgaan)vlees: 14 dagen.

Melk: 7 dagen.