

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych weterynaryjnych, gatunków zwierząt, dróg podania, wnioskodawców / podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Belgia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Belgia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Bułgaria	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce, kozy	Podanie doustne
Bułgaria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Bułgaria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Chorwacja	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspenzija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Dania	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Francja	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Francja	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Francja	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Francja	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	<u>CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUvable</u> <u>POUR BOVINS</u>	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Niemcy	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Węgry	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Irlandia	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Irlandia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Irlandia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Irlandia	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Włochy	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Włochy	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Norwegia	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Polska	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Portugalia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Rumunia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Słowenia	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Słowenia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke Drench 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Hiszpania	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Hiszpania	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	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Holandia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Holandia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Holandia	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Wielka Brytania	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Wielka Brytania	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Wielka Brytania	Merial Animal Health Limited, PO Box 327 Sandringham House Harlow Business Park Harlow Essex CM 19 5TG United Kingdom	Distocur 34 mg/ml Oral Suspension for cattle and sheep	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Wielka Brytania	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Wielka Brytania	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	Oksyklozanid	34 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Zanil i nazw produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych (patrz aneks I)

1. Wstęp

Produkt leczniczy weterynaryjny Zanil i nazwy produktów związanych oraz ich produkty odtwórcze są zawiesinami doustnymi zawierającymi 34 mg oksyklozanidu na ml. Oksyklozanid jest lekiem przeciwwrobaczym z grupy salicylanilidów używanym w leczeniu fascjolozy (choroby motyliczej) u bydła, owiec i kóz, a także do usuwania wypełnionych jajami członów tasiemca (*Moniezia* spp).

Fasciola hepatica (motyllica wątrobową) jest czynnikiem wywołującym fascjolozę – jedną z najważniejszych z punktu widzenia gospodarki chorób wywoływanych przez robaki na całym świecie. Zarówno niedojrzałe, jak i dojrzałe motyllice są szkodliwe dla gatunków docelowych. Motylicę wątrobową zwalcza się przede wszystkim w drodze leczenia przy użyciu produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających substancje motylicobójcze, co wspomaga się dodatkowo odpowiednimi środkami higieniczno-hodowlanymi (np. unikanie wypasania zwierząt na nisko położonych pastwiskach lub na podmokłych pastwiskach znajdujących się w pobliżu stawów i strumieni).

W przypadku bydła zalecana dawka wynosi 10 mg oksyklozanidu na kg masy ciała (co odpowiada 3 ml produktu na 10 kg masy ciała), natomiast dawka maksymalna wynosi 3,5 g oksyklozanidu na zwierzę (co odpowiada 105 ml produktu na zwierzę). W przypadku owiec i kóz zalecana dawka wynosi 15 mg oksyklozanidu na kg masy ciała (co odpowiada 4,4 ml produktu na 10 kg masy ciała), a dawka maksymalna wynosi 0,68 g oksyklozanidu na zwierzę (co odpowiada 20 ml produktu na zwierzę).

Europejskim produktem referencyjnym jest Zanil, który od kilku dziesięcioleci jest zatwierdzony w szeregu państw członkowskich Unii Europejskiej. Francja zwróciła uwagę, że w przypadku produktu Zanil i nazw produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych państwa członkowskie UE/EOG ustanowiły różne okresy karencji dla mleka, tkanek jadalnych pochodzących od leczonego bydła i owiec. Przykładowo, dla tkanek jadalnych bydła zatwierdzone okresy karencji wahały się od 10 dni do 28 dni; dla mleka krowiego, od zera godzin do 108 godzin; dla tkanek jadalnych owiec, od 14 dni do 28 dni; dla mleka owczego od „nie stosować u owiec produkujących mleko do spożycia przez ludzi” do 7 dni. W przypadku kóz, okres karencji dla tkanek jadalnych wynosi 14 dni, natomiast okres karencji dla mleka wynosi zero dni.

Biorąc pod uwagę, że produkt Zanil jest podawany doustnie, i zakładając, że biorównoważność pomiędzy produktem Zanil i jego produktami odtwórczymi jest akceptowana, Francja uznała, że w interesie bezpieczeństwa konsumentów należy dokonać przeglądu prawidłowości okresów karencji dla bydła, owiec i kóz, oraz przekazała sprawę Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP).

W związku z powyższym, w dniu 1 września 2016 r. Francja wszczęła postępowanie na podstawie art. 35 dyrektywy 2001/82/WE w sprawie produktów leczniczych weterynaryjnych Zanil i nazw produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych. Zwrócono się do CVMP o dokonanie przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości oraz o zalecenie okresów karencji dla mleka, tkanek jadalnych pochodzących od leczonego bydła, owiec i kóz.

2. Omówienie dostępnych danych

Zanikanie pozostałości w tkankach jadalnych bydła

Przedłożono zgodne z wymogami GLP badanie dotyczące zanikania pozostałości u bydła, przeprowadzone z użyciem produktu leczniczego weterynaryjnego „Zanil Fluke Drench” podanego w zalecanej dawce (10 mg oksyklozanidu na kg masy ciała). Badanie przeprowadzono w 2000 r. z udziałem szesnastu zwierząt poddanych leczeniu (8 samców i 8 samic) oraz grupy kontrolnej składającej się z czterech zwierząt niepoddanych leczeniu na grupę (dwa samce i dwie samice).

Cztery zwierzęta z grupy leczonych (po dwa z każdej płci) poddano ubojowi w 2., 4., 7. i 10. dniu po podaniu leku. Zwierzęta kontrolne nieleczone (po dwa z każdej płci) poddano ubojowi w 2. i 10. dniu.

Próbki tkanek poddano analizie przy użyciu metody analitycznej HPLC-MS/MS. Stężenie pozostałości oksyklozanidu w wątrobie, nerkach i mięśniach było niższe niż odpowiednie najwyższe dopuszczalne poziomy pozostałości (MRL) w 7 dniu po podaniu leku, natomiast stężenie pozostałości w tłuszczu było znacznie niższe niż MRL w 10 dniu po podaniu leku.

Przed przeprowadzeniem analizy statystycznej CVMP dokonał korekty surowych danych dotyczących stężeń pozostałości oksyklozanidu uzyskanych w badaniu z uwzględnieniem dokładności dotyczącej pojedynczej partii zamiast dokładności pomiędzy dniami, jak to zrobiono podczas badania walidacyjnego, ponieważ wartości wspomnianych dokładności dotyczących pojedynczej partii odbiegają znacząco od wartości dokładności pomiędzy dniami. Ponownie przeliczone dane dotyczące tłuszczu (2, 4, i 7 dni po podaniu) przeanalizowano przy użyciu oprogramowania statystycznego EMA (WT 1.4.). Potwierdzono liniowość logarytmiczną, jednorodność wariancji oraz normalność reszt, a także wyliczono okres karencji wynoszący 12,78 dni.

W związku z tym Komitet uznał, że w oparciu o wyniki wspomnianego badania można zalecić bezpieczny okres karencji wynoszący 13 dni dla tkanek jadalnych bydła.

Wnioskodawcy/podmioty odpowiedzialne nie przekazały innych danych dotyczących zanikania pozostałości w tkankach jadalnych bydła.

Zanikanie pozostałości w tkankach jadalnych owiec

Przedłożono zgodne z wymogami GLP badanie dotyczące zanikania pozostałości u owiec, przeprowadzone z użyciem złożonego produktu leczniczego weterynaryjnego „Nilzan Drench Plus” zawierającego oksyklozanid (3,1% obj.) i lewamizol (1,5% obj.). Produkt „Nilzan Drench Plus” podano doustnie owcom w jednorazowej zalecanej dawce 15 mg oksyklozanidu na kg masy ciała oraz 7,5 mg lewamizolu na kg masy ciała. Badanie przeprowadzono w 2000 r. z udziałem szesnastu zwierząt leczonych (8 samców i 8 samic) oraz grupy kontrolnej składającej się z czterech zwierząt niepoddanych leczeniu (dwa samce i dwie samice).

Cztery zwierzęta leczone (po dwa z każdej płci) poddano ubojowi w 5., 10., 15. i 21. dniu po podaniu leku. Zwierzęta kontrolne niepoddane leczeniu (po dwa z każdej płci) poddano ubojowi w 5. i 21. dniu.

Próbki tkanek poddano analizie przy użyciu metody analitycznej HPLC-MS/MS. Stężenie pozostałości oksyklozanidu w wątrobie, nerkach, mięśniach i tłuszczu było niższe niż odpowiednie najwyższe dopuszczalne poziomy pozostałości (MRL) i dolna granica oznaczalności w 10. i 15. dniu po podaniu leku.

Poziomy pozostałości w wątrobie, nerkach i mięśniach w 21 dniu także były poniżej wartości MRL (i granicy oznaczalności). Jednakże wszystkie próbki tłuszczu pobrane od czterech zwierząt leczonych oraz od jednego ze zwierząt kontrolnych, poddanych ubojowi w 21. dniu, wykazywały możliwe do wykrycia poziomy oksyklozanidu, przy czym wartości były wyższe niż te w próbkach tłuszczu pobranych w dniu 5., 10. i 15. Zawartość substancji w próbkach pobranych od trzech z czterech poddanych leczeniu zwierząt była wyższa niż granica oznaczalności (w jednej z nich była wyższa niż wartość MRL dla tłuszczu (20 µg/kg), ponadto poziom pozostałości w próbce pobranej od jednego ze zwierząt kontrolnych także przekraczał MRL.

Pozostałości w 21. dniu uznano za wyniki odbiegające i wykluczono je z analizy. Zwrócono uwagę, że wyniki badania z użyciem znakowanego izotopowo ¹⁴C-oksyklozanidu, przedstawionego w ust. 25 przygotowanego przez CVMP europejskiego publicznego raportu oceniającego dotyczącego MRL (EPMAR) dla oksyklozanidu (EMA/MRL/889/03-FINAL) ¹, wskazują, że wszystkie łączne pozostałości ¹⁴C-oksyklozanidu były poniżej wartości MRL w czternastym dniu, i nie uległy zwiększeniu w terminie późniejszym. Na tej podstawie, przy uwzględnieniu, że w badaniu z użyciem produktu złożonego „Nilzan Drench Plus” pozostałości także mierzono u zwierząt kontrolnych nie poddanych działaniu leku, wyniki otrzymane w badaniu z użyciem „Nilzan Drench Plus” w 21. dniu uznano za wartości odstające i wykluczono je z analizy.

Z uwagi na niedostatki badania, mianowicie fakt, że użyto produktu złożonego (oksyklozanid i lewamizol) zamiast monoproduktu Zanił (oksyklozanid), a w 21. dniu uzyskano nietypowe wyniki, przy wyznaczaniu okresu karencji za właściwe uznano użycie współczynnika bezpieczeństwa wynoszącego co najmniej 30%. Na podstawie tego badania, w którym pozostałości we wszystkich tkankach były w 10 dniu na poziomie niższym od MRL, a także na podstawie danych zawartych w CVMP EPMAR dla oksyklozanidu (EMA/MRL/889/03-FINAL), w których całkowite pozostałości w 14. dniu były na poziomie niższym niż wartość MRL we wszystkich tkankach, utrzymuje się okres karencji wynoszący 14 dni.

Okres karencji wynoszący 14 dni jest również podtrzymywany w obliczu faktu, że ten sam wynik można osiągnąć dokonując ekstrapolacji z okresu karencji zalecanego dla bydła przy uwzględnieniu okresu półtrwania oksyklozanidu w tłuszczu. Na podstawie przeprowadzonego na bydło badania o zasadniczym znaczeniu (opisanego powyżej) wyliczony okres półtrwania wynosił około 1,1 dnia. Ponieważ zwiększenie dawki przy porównaniu bydła i owiec/kóz jest mniejsze niż dwukrotne, powinno się dodać jeden okres półtrwania (tzn. około 1 dnia) do okresu karencji dla tkanek jadalnych bydła (13 dni) w celu zrekompensowania różnicy w dawce. Uznano, że ekstrapolacja z jednego głównego gatunku na inny nie jest omówiona w aktualnych wytycznych CVMP, że nie są dostępne dane dotyczące okresu półtrwania w tłuszczu owiec, oraz że okres półtrwania w tłuszczu bydła obliczono na podstawie ograniczonych danych.

Podsumowując, na podstawie badania dotyczącego zanikania pozostałości przeprowadzonego przy użyciu produktu złożonego „Nilzan Drench Plus”, przy uwzględnieniu wyników dotyczących zanikania pozostałości przedstawionych w CVMP EPMAR dla oksyklozanidu (EMA/MRL/889/03-FINAL), i biorąc pod uwagę okres karencji zalecany dla bydła oraz szacunkowy okres półtrwania w tłuszczu, zaleca się okres karencji dla tkanek jadalnych owiec wynoszący 14 dni.

Wnioskodawcy/podmioty odpowiedzialne posiadające nie przekazały innych danych dotyczących zanikania pozostałości w tkankach jadalnych owiec.

Dane dotyczące zanikania pozostałości w tkankach jadalnych kóz

Wnioskodawcy/podmioty odpowiedzialne nie przekazały danych dotyczących zanikania pozostałości w tkankach jadalnych kóz.

Z uwagi na brak danych dotyczących gatunku CVMP zgodził się na zalecenie zastosowania w przypadku kóz okresu karencji proponowanego dla tkanek jadalnych owiec, ponieważ schemat dawkowania (15 mg oksyklozanidu na kg masy ciała) jest taki sam dla obu gatunków, a ponadto, jak przedstawiono w ust. 29 CVMP EPMAR dla oksyklozanidu (EMA/MRL/889/03-FINAL), farmakokinetykę oksyklozanidu u owiec i kóz uznaje się za zbliżoną.

W związku z tym, na podstawie podobieństw farmakokinetycznych pomiędzy owcami i innymi przeżuwaczami, 14-dniowy okres karencji zalecany dla tkanek jadalnych owiec można zastosować również w odniesieniu do tkanek jadalnych kóz. Uznaje się, że stanowi to pragmatyczne podejście, które jest właściwe w przypadku omawianej procedury arbitrażowej.

¹ CVMP European Public MRL Assessment Report for oxytetracycline (EMA/MRL/889/03-FINAL) - [link](#)
11/16

Dane dotyczące zanikania pozostałości w mleku krów

Przedłożono dwa zgodne z wymogami GLP badania dotyczące zanikania pozostałości u bydła.

Pierwsze badanie przeprowadzono w 2000 r. przy użyciu weterynaryjnego produktu leczniczego „Zanil Fluke Drench” podanego w maksymalnej zalecanej dawce jednorazowej 105 ml produktu na zwierzę i zgodnie z wytyczną VICH 48². Do badania włączono 25 krów na różnych etapach laktacji i o wydajności mlecznej od niskiej do wysokiej. Pozostałości w mleku oznaczono metodą analityczną HPLC-MS/MS przed leczeniem oraz w odstępach 12-godzinnych aż do 168. godziny po podaniu leku. U żadnej z krów w grupie średniej lub wysokiej wydajności mlecznej nie stwierdzono próbek z poziomami pozostałości przewyższającymi MRL (10 µg/kg).

W grupie o niskiej wydajności mlecznej, u 3 z 9 krów odnotowano poziomy pozostałości wyższe niż wartość MRL. Maksymalne poziomy u tych krów wynosiły 11,4, 20,26 i 23,2 µg/kg po 24 i 48 godzinach od podania leku, i spadły poniżej MRL przed 6., 7. i 8. udojem po podaniu leku, jakkolwiek ostatniej próbce odnotowano poziom wynoszący 10,09 µg/kg, zbliżony do MRL (czyli 10 µg/kg), przy 8. udoju po podaniu leku.

Żadna z metod statystycznych wzmiankowanych w wytycznych CVMP dotyczących wyznaczania okresów karencji dla mleka (EMA/CVMP/473/98)³ nie mogła być zastosowana, gdyż nie zostały spełnione warunki opisane w wytycznych. Sytuacja ta miała również miejsce, kiedy skorygowano dane surowe w celu uwzględnienia danych dotyczących dokładności dla pojedynczej partii (która, jak stwierdzono, odbiegała znacznie od dokładności pomiędzy dniami). Dlatego też zastosowano metodę alternatywną zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi podejścia do ujednolicania okresów karencji (EMA/CVMP/036/95)⁴.

Pierwszy punkt czasowy, w którym wszystkie pozostałości w mleku były na poziomie niższym niż wartość MRL, to 108 godzin. CVMP uznał, że liczba ta odzwierciedla najbardziej pesymistyczny scenariusz, gdyż uzyskano ją w grupie zwierząt, w skład której wchodziły krowy o niskiej wydajności, i że w związku z tym dodanie marginesu bezpieczeństwa nie było konieczne. W związku z tym CVMP uznał, że w oparciu o wyniki wspomnianego badania można wyznaczyć bezpieczny okres karencji dla mleka krowiego wynoszący 108 godzin (4,5 dnia).

Drugie badanie przeprowadzono w 2013 r. z użyciem produktu odtwórczego zawierającego oksyklozanid w ilości 34 mg/ml (wprowadzony do obrotu pod nazwami Chanil 34 mg/ml zawiesina doustna dla bydła oraz Rumenil 34 mg/ml zawiesina doustna dla bydła). Produkt podano 22 krowom w maksymalnej zalecanej dawce jednorazowej 105 ml produktu na zwierzę i zgodnie z wytyczną VICH 48. Pozostałości w mleku oznaczono metodą analityczną HPLC-MS/MS przed leczeniem oraz w odstępach 12-godzinnych aż do 72 godziny po podaniu leku. Po zakończeniu leczenia pozostałości oksyklozanidu w mleku były niższe niż wartość MRL w przypadku wszystkich udojów. Najwyższe poziomy pozostałości ((2 µg/kg tj. 1/5 wartości MRL) stwierdzono u jednej krowy w drugim udoju.

Żadna z metod statystycznych opisanych w wytycznych CVMP dotyczących wyznaczania okresów karencji dla mleka (EMA/CVMP/473/98) nie została uznana za odpowiednią do celów analizy danych z uwagi na wysoką liczbę wyników poniżej wartości granicy oznaczalności LOQ. Na podstawie wyników tego badania przy zastosowaniu metody alternatywnej można wyznaczyć okres karencji wynoszący zero godzin, gdyż próbki mleka pobierano co 12 godzin, i nawet w pierwszym punkcie czasowym odnotowano pozostałości na poziomie poniżej wartości MRL.

Wnioskodawcy/podmioty odpowiedzialne nie przekazały innych danych dotyczących zanikania pozostałości w mleku krów. Mimo że omawiane produkty lecznicze weterynaryjne (produkt referencyjny Zanil i jego produkty odtwórcze Chanil/Rumenil) są zawiesinami doustnymi, są biorównoważne, i powinny mieć zbliżone okresy karencji, dwa przedstawione badania dotyczące

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 on 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](#)

zanikania pozostałości doprowadziły do wyznaczenia znacznie różniących się okresów karencji.

Na podstawie dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości CVMP uznał, że poziomy pozostałości oksyklozanidu są wyższe u krów o niskiej wydajności mlecznej, oraz że dobowa wydajność mleczna wywiera większy wpływ na poziomy pozostałości w mleku niż masa ciała zwierząt. W pierwszym badaniu wykorzystano grupę krów o bardzo niskiej wydajności mlecznej (11 do 14 l/dobę), natomiast w drugim badaniu najniższa wydajność mleczna wynosiła 16,8 l/dobę/zwierzę. CVMP uznał, że do celów wyznaczenia okresu karencji należy uwzględnić najbardziej pesymistyczny scenariusz tzn. powinno się wziąć pod uwagę pozostałości u zwierząt o niskiej wydajności. W świetle powyższego Komitet uznał, że w oparciu o dostępne dane można wyznaczyć bezpieczny okres karencji dla mleka krów wynoszący 108 godzin (4,5 dnia).

Dane dotyczące zanikania pozostałości w mleku owiec i kóz

Wnioskodawcy/podmioty odpowiedzialne nie przekazały danych dotyczących zanikania pozostałości w mleku owiec i kóz.

Mając na uwadze zapewnienie dostępności produktu, CVMP przyjął podejście pragmatyczne i dopuścił ekstrapolację z okresu karencji dla mleka krów na owce i kozy, mimo że dawka dla owiec i kóz (15 mg oksyklozanidu na kg masy ciała) jest wyższa niż dawka dla bydła (10 mg oksyklozanidu na kg masy ciała). Zgodnie z CVMP EPMAR dla oksyklozanidu (EMA/MRL/889/03-FINAL), dane farmakokinetyczne oraz dotyczące zanikania pozostałości nie różnią się w sposób znaczący w odniesieniu do bydła, owiec i kóz.

W celu złagodzenia skutków niepewności wynikającej z różnic w dawkowaniu pomiędzy gatunkami oraz różnej wydajności mlecznej i zawartości w tłuszczu w mleku owczym i kozim w porównaniu z mlekiem krowim, CVMP zaleca zastosowanie współczynnika bezpieczeństwa wynoszącego 1,5 w porównaniu z zalecanym okresem karencji dla mleka krów (108 godzin lub 4,5 dnia), co skutkuje wyznaczeniem 7-dniowego okresu karencji dla mleka owiec i kóz.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wstęp

Zwrócono się do CVMP o dokonanie przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości w odniesieniu do produktu leczniczego weterynaryjnego Zaniil i nazw produktów związanych, jak również ich produktów odtwórczych, a także o zalecenie okresów karencji dla mleka, tkanek jadalnych leczonego bydła, owiec i kóz.

Ocena korzyści

Mimo że w ramach tej procedury nie dokonano szczegółowej oceny skuteczności produktów w leczeniu bydła, owiec i kóz, oceniane produkty uznaje się za skuteczne w leczeniu i zwalczaniu fascjolozy wywoływanej przez dojrzałe motylce (*Fasciola* spp.). Zalecane dawki wynoszą 10 mg oksyklozanidu na kg m.c. w przypadku bydła, i 15 mg oksyklozanidu na kg m.c. w przypadku owiec i kóz.

Ocena ryzyka

W ramach tej procedury arbitrażowej nie dokonano oceny jakości, bezpieczeństwa zwierząt docelowych, ryzyka środowiskowego ani oporności pasożytów w odniesieniu do produktu Zaniil i nazw produktów związanych oraz jego produktów odtwórczych.

Na podstawie przekazanych danych dotyczących zanikania pozostałości w mleku i tkankach jadalnych zidentyfikowano ryzyko wystąpienia poziomów pozostałości przekraczających wartości MRL po upływie niektórych z zatwierdzonych okresów karencji. W przypadku podawania produktów w zalecanych dawkach, dostępne dane podtrzymały następujące okresy karencji:

- dla tkanek jadalnych bydła 13 dni,
- dla mleka krów 108 godzin (4,5 dnia),

- tkanek jadalnych owiec i kóz 14 dni,
- dla mleka owiec i kóz 7 dni.

Powyższe okresy karencji uznano za wystarczające dla zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów.

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

CVMP uznał, że w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów okresy karencji dla mleka i tkanek jadalnych leczonego bydła, owiec i kóz powinny zostać zmienione zgodnie z propozycją.

Ocena i wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Po rozpatrzeniu podstaw procedury wyjaśniającej oraz dostępnych danych CVMP uznał, że okresy karencji dla mleka i tkanek jadalnych leczonego bydła, owiec i kóz powinny zostać zmienione zgodnie z zaleceniem w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla weterynaryjnego produktu leczniczego Zanil i nazw produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych pozostaje pozytywny przy zastrzeżeniu dokonania zalecanych zmian w drukach informacyjnych (patrz aneks III).

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Mając na uwadze, że

- na podstawie dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości CVMP uznał, iż okresy karencji dla mleka i tkanek jadalnych leczonego bydła, owiec i kóz powinny zostać zmienione w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów;
- CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktów objętych procedurą pozostaje pozytywny przy zastrzeżeniu dokonania zmian w drukach informacyjnych;

CVMP zalecił wprowadzenie poprawek w treści pozwoleń na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego Zanil i nazw produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych (patrz aneks I) w celu zmiany treści charakterystyk produktu leczniczego, oznakowania i ulotek dołączanych do opakowania zgodnie z zaleconymi zmianami w drukach informacyjnych określonymi w aneksie III.

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej produktu leczniczego weterynaryjnego

W przypadku, gdy bydło, owce i/lub kozy zostały już zatwierdzone jako docelowe gatunki zwierząt, należy posługiwać się poniższymi sformułowaniami dotyczącymi stosownych gatunków:

Charakterystyka produktu leczniczego

4.11 Okres(-y) karencji

Bydło:

Tkanki jadalne: 13 dni.

Mleko: 108 godzin (4,5 dnia).

Owce:

Tkanki jadalne: 14 dni.

Mleko: 7 dni.

Kozy:

Tkanki jadalne: 14 dni.

Mleko: 7 dni.

Oznakowanie opakowań

8. OKRES KARENCJI

Bydło:

Tkanki jadalne: 13 dni.

Mleko: 108 godzin (4,5 dnia).

Owce:

Tkanki jadalne: 14 dni.

Mleko: 7 dni.

Kozy:

Tkanki jadalne: 14 dni.

Mleko: 7 dni.

Ulotka informacyjna

10. OKRES KARENCJI

Bydło:

Tkanki jadalne: 13 dni.

Mleko: 108 godzin (4,5 dnia).

Owce:

Tkanki jadalne: 14 dni.

Mleko: 7 dni.

Kozy:

Tkanki jadalne: 14 dni.

Mleko: 7 dni.