

Anexo I

Lista dos nomes, forma farmacêutica, dosagem dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, via de administração e requerentes / titulares da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Áustria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral
Bélgica	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral
Bélgica	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Bélgica	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral
Bulgária	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos, caprinos	Oral
Bulgária	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral
Bulgária	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral
Croácia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspenzija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Requerente /Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Dinamarca	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
França	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
França	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
França	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
França	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVALE POUR BOVINS	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral
Alemanha	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Hungria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Requerente /Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Irlanda	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral
Irlanda	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Itália	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Itália	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral
Noruega	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Polónia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Portugal	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Roménia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Eslovénia	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Eslovénia	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	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Espanha	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral
Espanha	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	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Países Baixos	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral
Países Baixos	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Países Baixos	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Reino Unido	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Reino Unido	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral
Reino Unido	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	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral
Reino Unido	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Reino Unido	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	Oxiclozanida	34 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Resumo da avaliação científica de Zanil e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos (ver Anexo I)

1. Introdução

Os medicamentos veterinários Zanil e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos são suspensões orais contendo 34 mg de oxiclozanida por ml. A oxiclozanida é um anti-helmítico da classe das salicilanilidas, utilizado no tratamento da fasciolose em bovinos, ovinos e caprinos e também na eliminação de segmentos grávidos de ténia (*Moniezia* spp).

Fasciola hepatica (designação comum: dúvia do fígado) é o agente causador da fasciolose, uma das helmintoses que afetam animais mais importantes a nível económico em todo o mundo. Tanto as fascíolas adultas como as imaturas são prejudiciais para as espécies-alvo. O controlo da dúvia do fígado é alcançado principalmente através do tratamento com medicamentos veterinários contendo substâncias antifasciola e também é auxiliado por medidas de criação de gado adequadas (p. ex., não pastar em pastagens baixas ou pastagens húmidas perto de lagos e riachos).

Para bovinos, a dose recomendada é de 10 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal (equivalente a 3 ml de medicamento por 10 kg de peso corporal) com uma dose máxima de 3,5 g de oxiclozanida por animal (equivalente a 105 ml de medicamento por animal). Para ovinos e caprinos, a dose recomendada é de 15 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal (equivalente a 4,4 ml de medicamento por 10 kg de peso corporal) com uma dose máxima de 0,68 g de oxiclozanida por animal (equivalente a 20 ml de medicamento por animal).

O medicamento de referência europeu é o Zanil, autorizado desde há décadas em vários Estados-Membros da União Europeia. A França observou que, para o Zanil e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos, os Estados-Membros da UE/EEE estabeleceram intervalos de segurança diferentes para o leite, a carne e as vísceras derivados de bovinos e ovinos tratados. Por exemplo, para a carne e as vísceras de bovinos, os intervalos de segurança aprovados variavam entre 10 e 28 dias; para o leite de vaca, variavam entre 0 e 108 horas; para a carne e as vísceras de ovinos, variavam entre 14 e 28 dias; para o leite de ovelha, variavam entre "não utilizar em ovelhas que produzem leite para consumo humano" e 7 dias. O intervalo de segurança para a carne e as vísceras de caprinos é de 14 dias e para o leite é de 0 dias.

Tendo em conta que o Zanil é administrado por via oral e assumindo que se aceita a bioequivalência entre o Zanil e os medicamentos genéricos do mesmo, a França considerou que é do interesse da segurança do consumidor rever a adequação dos intervalos de segurança para bovinos, ovinos e caprinos, tendo remetido a questão para o Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP).

Por conseguinte, a 1 de setembro de 2016, a França iniciou um procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE, para os medicamentos veterinários Zanil e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos. Foi solicitado ao CVMP que revisse todos os dados disponíveis relativos à depleção de resíduos e que recomendasse intervalos de segurança para o leite, a carne e as vísceras derivados de bovinos, ovinos e caprinos tratados.

2. Discussão dos dados disponíveis

Depleção de resíduos na carne e nas vísceras de bovinos

Foi apresentado um estudo de depleção de resíduos em bovinos em conformidade com as boas práticas de laboratório (BPL), o qual foi realizado com o medicamento veterinário "Zanil Fluke Drench" na dose recomendada (10 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal). O estudo foi realizado em

2000 e incluiu dezasseis animais tratados (8 machos e 8 fêmeas) e um grupo de controlo composto por quatro animais não tratados por grupo (dois machos e duas fêmeas).

Quatro animais tratados (dois de cada sexo) foram abatidos 2, 4, 7 e 10 dias após a administração. Os animais de controlo não tratados (um de cada sexo) foram abatidos 2 e 10 dias depois da administração.

Foram analisadas amostras de tecido utilizando um método analítico HPLC-MS/MS. A concentração dos resíduos de oxiclozanida no fígado, nos rins e nos músculos encontrava-se abaixo dos respetivos limites máximos de resíduos (LMR) no 7º dia após a administração, enquanto os resíduos na gordura se situavam bastante abaixo dos LMR no 10º dia após a administração.

Antes de realizar a análise estatística, o CVMP corrigiu as concentrações brutas de resíduos de oxiclozanida relatadas no estudo com a precisão de lote único em vez da precisão inter-diária avaliada no estudo de validação, pois as precisões de lote único diferem consideravelmente da precisão inter-diária. Foram analisados os dados recalculados em relação à gordura (2, 4 e 7 dias após a administração) utilizando o software estatístico (WT 1.4) da EMA. Foram confirmados os pressupostos de linearidade logarítmica, homogeneidade das variâncias e normalidade dos resíduos, e foi calculado um intervalo de segurança de 12,78 dias.

Deste modo, o Comité considerou que, com base nos resultados deste estudo, pode ser recomendado um intervalo de segurança de 13 dias para a carne e as vísceras de bovinos.

Não foram fornecidos outros dados da depleção de resíduos na carne e nas vísceras de bovinos pelos requerentes/titulares da Autorização de Introdução no Mercado.

Depleção de resíduos na carne e nas vísceras de ovinos

Foi apresentado um estudo de depleção de resíduos em ovinos em conformidade com as BPL, o qual foi realizado com o medicamento veterinário "Nilzan Drench Plus", um medicamento combinado contendo oxiclozanida (3,1% p/v) e levamisol (1,5% p/v). O medicamento "Nilzan Drench Plus" foi administrado por via oral aos ovinos na dose recomendada única de 15 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal e 7,5 mg de levamisol por kg de peso corporal. O estudo foi realizado em 2000 e incluiu dezasseis animais tratados (8 machos e 8 fêmeas) e um grupo de controlo composto por quatro animais não tratados (dois machos e duas fêmeas).

Quatro animais tratados (dois de cada sexo) foram abatidos 5, 10, 15 e 21 dias após a administração. Os animais de controlo não tratados (um de cada sexo) foram abatidos 5 e 21 dias depois da administração.

Foram analisadas amostras de tecido utilizando um método analítico HPLC-MS/MS. A concentração dos resíduos de oxiclozanida no fígado, nos rins, nos músculos e na gordura encontrava-se abaixo dos respetivos LMR e limite inferior de quantificação nos 10º e 15º dias após a administração.

Os níveis de resíduos também se situavam abaixo dos LMR (e do limite de quantificação) no fígado, nos rins e nos músculos no 21º dia após a administração. No entanto, todas as amostras de gordura dos quatro animais tratados e um dos animais de controlo sacrificados no 21º dia apresentavam níveis detetáveis de oxiclozanida, com valores mais elevados do que nas amostras de gordura dos 5º, 10º e 15º dias após a administração. As amostras de três dos quatros animais tratados apresentavam valores acima do limite de quantificação (um dos quais estava acima do LMR para a gordura (20 µg/kg)) e a amostra de um dos animais de controlo também estava acima do LMR.

Os resíduos no 21º dia foram considerados valores discrepantes, tendo sido excluídos da análise. Observou-se que um estudo radiomarcado com ¹⁴C-oxiclozanida referido no n.º 25 do Relatório Público

Europeu de Avaliação de LMR (EPMAR) do CVMP relativo à oxiclozanida (EMA/MRL/889/03-FINAL)¹ indica que todos os resíduos totais de ¹⁴C-oxiclozanida se encontravam abaixo do LMR no 14º dia e que não aumentaram posteriormente. Com base nisto, considerando que no estudo com o medicamento combinado "Nilzan Drench Plus" os resíduos também foram medidos no controlo não tratado, os resultados observados no estudo com o "Nilzan Drench Plus" no 21º dia foram considerados valores discrepantes e excluídos da análise.

Tendo em conta as deficiências observadas no estudo com o "Nilzan Drench Plus", concretamente o facto de o medicamento utilizado ser um medicamento combinado (oxiclozanida e levamisol) em vez do medicamento contendo apenas uma substância ativa Zanil (oxiclozanida) e de terem sido obtidos resultados anormais ao 21º dia, a utilização de um fator de segurança suficiente de, pelo menos, 30% foi considerada apropriada na derivação do intervalo de segurança. Com base neste estudo, em que os resíduos em todos os tecidos se encontravam abaixo do LMR ao 10º dia, e nos dados relatados no EPMAR do CVMP relativo à oxiclozanida (EMA/MRL/889/03-FINAL), no qual os resíduos totais se encontravam abaixo dos LMR em todos os tecidos ao 14º dia, é retido um intervalo de segurança de 14 dias.

Um intervalo de segurança de 14 dias também é suportado pelo facto de o mesmo valor poder ser alcançado mediante extrapolação do intervalo de segurança recomendado para os bovinos, levando em consideração a semivida da oxiclozanida na gordura. Calculou-se que esta semivida seria aproximadamente 1,1 dias, com base no estudo principal com bovinos (relatado acima). Uma vez que a dose para ovinos/caprinos é inferior ao dobro daquela utilizada em bovinos, deve ser adicionada uma semivida (ou seja, cerca de 1 dia) ao intervalo de segurança para a carne e as vísceras de bovinos (13 dias), de modo a compensar a diferença na dose. Foi reconhecido que a extrapolação de uma das espécies principais para outra não é discutida nas orientações atuais do CVMP, que não se encontra disponível nenhuma semivida específica da espécie para gordura de ovinos e que a semivida na gordura de bovinos foi calculada com base num número limitado de dados.

Em suma, com base no estudo de depleção de resíduos realizado com o medicamento combinado "Nilzan Drench Plus", considerando os resultados de depleção de resíduos apresentados no EPMAR do CVMP relativo à oxiclozanida (EMA/MRL/889/03-FINAL), e tendo em conta o intervalo de segurança recomendado no caso dos bovinos e a semivida estimada na gordura, é recomendado um intervalo de segurança de 14 dias para a carne e as vísceras de ovinos.

Não foram fornecidos outros dados da depleção de resíduos na carne e nas vísceras de ovinos pelos requerentes/titulares da Autorização de Introdução no Mercado.

Dados de depleção de resíduos na carne e nas vísceras de caprinos

Não foram fornecidos dados de depleção de resíduos na carne e nas vísceras de caprinos pelos requerentes/titulares da Autorização de Introdução no Mercado.

Na ausência de dados específicos da espécie, o CVMP concordou recomendar a aplicação aos caprinos do intervalo de segurança proposto para a carne e as vísceras de ovinos, já que o regime de administração (15 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal) é o mesmo em ambas as espécies e, conforme relatado no n.º 29 do EPMAR do CVMP relativo à oxiclozanida (EMA/MRL/889/03-FINAL), a farmacocinética da oxiclozanida é considerada semelhante em ovinos e caprinos.

Por conseguinte, com base nas semelhanças farmacocinéticas entre ovinos e outros ruminantes, o intervalo de segurança de 14 dias recomendado para a carne e as vísceras de ovinos também pode ser aplicado à carne e às vísceras de caprinos. Considera-se que isto representa uma abordagem pragmática, apropriada no caso deste procedimento de consulta.

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

Dados da depleção de resíduos no leite de vaca

Foram apresentados dois estudos de depleção de resíduos em bovinos em conformidade com as BPL.

O primeiro estudo foi realizado em 2000 com o medicamento veterinário "Zanil Fluke Drench" na dose máxima recomendada única de 105 ml de medicamento por animal e em conformidade com a Orientação 48² da VICH. As 25 vacas incluídas no estudo encontravam-se em diferentes fases do período de aleitamento, com uma produção de leite baixa a elevada. Os resíduos de leite foram testados utilizando um método analítico HPLC-MS/MS antes do tratamento e a intervalos de 12 horas até 168 horas após a administração. Nenhuma das vacas nos grupos de produção média ou elevada de leite apresentou amostras com níveis de resíduos acima do LMR (10 µg/kg).

No grupo de baixa produção de leite, 3 das 9 vacas apresentaram níveis de resíduos acima do LMR. Nestas 3 vacas, os níveis máximos foram de 11,4, 20,26 e 23,2 µg/kg nas 24 e 48 horas após a administração e os níveis de resíduos desceram abaixo do LMR na 6^a, 7^a ou 8^a ordenha após a administração, embora a última amostra tenha apresentado um nível de 10,09 µg/kg, próximo do LMR (de 10 µg/kg), na 8^a ordenha após a administração.

Nenhum dos métodos estatísticos mencionados na nota do CVMP de orientação para a determinação dos intervalos de segurança do leite (EMA/CVMP/473/98)³ pôde ser aplicado, pois os requisitos descritos na orientação não foram cumpridos. O mesmo aconteceu nos casos em que os dados em bruto foram corrigidos para ter em conta os dados de precisão de lote único (que mostrou diferir consideravelmente da precisão inter-diária). Deste modo, foi seguido o método alternativo de acordo com a nota do CVMP de orientação sobre a abordagem para a harmonização dos intervalos de segurança (EMA/CVMP/036/95)⁴.

O primeiro ponto temporal em que todos os resíduos de leite se encontravam abaixo do LMR foi de 108 horas. O CVMP considerou que este valor representa o pior dos casos, pois foi derivado de um grupo de animais que incluía vacas com baixa produção de leite, pelo que não se verificou a necessidade de adicionar um fator de segurança. Por conseguinte, o CVMP considerou que, com base neste estudo, um intervalo de segurança seguro de 108 horas (4,5 dias) poderia ser determinado para o leite de vaca.

O segundo estudo foi realizado em 2013 com um medicamento genérico contendo oxiclozanida 34 mg/ml (comercializado sob os nomes Chanil 34 mg/ml suspensão oral para bovinos e Rumenil 34 mg/ml suspensão oral para bovinos). O medicamento foi administrado a 22 vacas na dose máxima recomendada única de 105 ml de medicamento por animal e em conformidade com a Orientação 48 da VICH. Os resíduos de leite foram testados utilizando um método analítico HPLC-MS/MS antes do tratamento e a intervalos de 12 horas até 72 horas após a administração. Após o tratamento, os resíduos de oxiclozanida no leite situaram-se abaixo do LMR em todas as ordenhas. Os níveis de resíduos mais elevados (2 µg/kg, ou seja, 1/5 do LMR) foram observados numa vaca na segunda ordenha.

Nenhum dos métodos estatísticos descritos na nota do CVMP de orientação para a determinação dos intervalos de segurança do leite (EMA/CVMP/473/98) foi considerado apropriado para a análise dos dados devido ao grande número de concentrações de resíduos abaixo do limite de quantificação. Utilizando o método alternativo, um intervalo de segurança de 0 horas poderia ser determinado com base nos resultados deste estudo, uma vez que as amostras de leite foram testadas a cada 12 horas e, mesmo no primeiro ponto temporal, os resíduos situavam-se abaixo do LMR.

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](#)

Não foram fornecidos outros dados de depleção de resíduos no leite de vaca pelos requerentes/titulares da Autorização de Introdução no Mercado. Embora estes medicamentos veterinários (o medicamento de referência Zanil e os seus genéricos Chanil/Rumenil) sejam suspensões orais, bioequivalentes e devessem ter intervalos de segurança semelhantes, os dois estudos de depleção de resíduos conduziram a intervalos de segurança substancialmente diferentes.

Com base nos dados de depleção de resíduos disponíveis, o CVMP considerou que os níveis de resíduos de oxiclozanida são mais elevados nas vacas com uma baixa produção de leite e que a produção diária de leite tem mais influência nos níveis de resíduos no leite do que os pesos corporais dos animais. No primeiro estudo, foi utilizado um grupo de vacas com uma produção de leite muito baixa (11 a 14 L/dia), enquanto no segundo estudo a produção de leite mais baixa foi de 16,8 L/dia/animal. O CVMP concluiu que, para a determinação do intervalo de segurança, o pior dos casos deve ser tido em consideração, ou seja, deve considerar-se os resíduos nos animais com baixa produção de leite. Por conseguinte, o Comité considerou que, com base nos dados disponíveis, deve ser determinado um intervalo de segurança seguro de 108 horas (4,5 dias) para o leite de vaca.

Dados da depleção de resíduos no leite de ovelha e de cabra

Não foram fornecidos dados da depleção de resíduos no leite de ovelha e de cabra pelos requerentes/titulares da Autorização de Introdução no Mercado.

Com o objetivo de preservar a disponibilidade do medicamento, o CVMP adotou uma abordagem pragmática, aceitando extrapolar para o leite das ovelhas e das cabras o intervalo de segurança do leite das vacas, apesar de a dose para ovelhas e cabras (15 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal) ser mais elevada do que para os bovinos (10 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal). De acordo com o EPMAR do CVMP relativo à oxiclozanida (EMEA/MRL/889/03-FINAL), a farmacocinética e os dados da depleção de resíduos não são significativamente diferentes entre vacas, ovelhas e cabras.

A fim de mitigar a incerteza devido à diferença na dosagem entre as espécies e nas diferenças de produção de leite e de concentração de gordura entre o leite de ovelha e de cabra e o de vaca, o CVMP recomenda a utilização de um fator de segurança de 1,5 em relação ao intervalo de segurança recomendado para o leite de vaca (108 horas ou 4,5 dias), o que resulta num intervalo de segurança de 7 dias para o leite de ovelha e de cabra.

3. Avaliação risco-benefício

Introdução

Foi solicitado ao CVMP que revisse todos os dados disponíveis relativos à depleção de resíduos para o medicamento veterinário Zanil e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos e que recomendasse intervalos de segurança para o leite, a carne e as vísceras derivados de bovinos, ovinos e caprinos tratados.

Avaliação dos benefícios

Apesar de a eficácia dos medicamentos em bovinos, ovinos e caprinos não ter sido especificamente avaliada como parte deste procedimento de consulta, os medicamentos em avaliação são considerados eficazes no tratamento e controlo da fasciolose causada por *Fasciola* spp.). As doses recomendadas são de 10 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal para bovinos e de 15 mg de oxiclozanida por kg de peso corporal para ovinos e caprinos.

Avaliação dos riscos

A qualidade, a segurança nas espécies-alvo, a segurança dos utilizadores, o risco ambiental e a resistência parasitária relativos ao Zanil e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos não foram avaliados neste procedimento de consulta.

Foi identificado um risco de os níveis de resíduos excederem os LMR após alguns dos intervalos de segurança aprovados com base nos dados fornecidos relativamente à depleção de resíduos do leite, da carne e das vísceras. Quando os medicamentos são administrados nas doses recomendadas, os dados disponíveis suportam:

- um intervalo de segurança de 13 dias para a carne e as vísceras de bovinos,
- um intervalo de segurança de 108 horas (4,5 dias) para o leite de vaca,
- um intervalo de segurança de 14 dias para a carne e as vísceras de ovinos e caprinos,
- um intervalo de segurança de 7 dias para o leite de ovelha e de cabra.

Considera-se que estes intervalos de segurança são adequados para garantir a segurança dos consumidores.

Medidas de minimização ou gestão dos riscos

O CVMP considerou que os intervalos de segurança para o leite, a carne e as vísceras derivados de bovinos, ovinos e caprinos tratados devem ser alterados conforme proposto para garantir a segurança do consumidor.

Avaliação e conclusões sobre a relação risco-benefício

Após considerar os fundamentos para o procedimento de consulta e os dados disponíveis, o CVMP concluiu que os intervalos de segurança para o leite, a carne e as vísceras derivados de bovinos, ovinos e caprinos tratados devem ser alterados conforme recomendado para garantir a segurança do consumidor.

A relação risco-benefício global para os medicamentos veterinários Zanil e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos permanece positiva, sob reserva das alterações recomendadas na Informação do Medicamento (ver Anexo III).

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que:

- com base nos dados de depleção de resíduos disponíveis, o CVMP considerou que os intervalos de segurança para o leite, a carne e as vísceras derivados de bovinos, ovinos e caprinos tratados devem ser alterados para garantir a segurança do consumidor;
- o CVMP considerou que a relação risco-benefício global para os medicamentos no âmbito deste procedimento permanece positiva, sob reserva das alterações na Informação do Medicamento;

o CVMP recomendou alterações dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado relativas aos medicamentos veterinários Zanil e nomes associados e medicamentos genéricos dos mesmos (ver Anexo I), de forma a alterar os Resumos das Características dos Medicamentos, a Rotulagem e os Folhetos Informativos, em conformidade com as alterações recomendadas na Informação do Medicamento, conforme estabelecido no Anexo III.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Nos casos em que os bovinos, ovinos e/ou caprinos já tenham sido aprovados como espécies-alvo, deve ser utilizado o texto seguinte relativo às espécies relevantes:

Resumo das Características do Medicamento

4.11 Intervalo(s) de segurança

Bovinos:

Carne e vísceras: 13 dias.

Leite: 108 horas (4,5 dias).

Ovinos:

Carne e vísceras: 14 dias.

Leite: 7 dias.

Caprinos:

Carne e vísceras: 14 dias.

Leite: 7 dias.

Rotulagem:

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Bovinos:

Carne e vísceras: 13 dias.

Leite: 108 horas (4,5 dias).

Ovinos:

Carne e vísceras: 14 dias.

Leite: 7 dias.

Caprinos:

Carne e vísceras: 14 dias.

Leite: 7 dias.

Folheto informativo:

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Bovinos:

Carne e vísceras: 13 dias.

Leite: 108 horas (4,5 dias).

Ovinos:

Carne e vísceras: 14 dias.

Leite: 7 dias.

Caprinos:

Carne e vísceras: 14 dias.

Leite: 7 dias.