

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, formele farmaceutice, concentrațiile medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, căile de administrare, solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din statele membre

Statul membru UE / SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Austria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală
Belgia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală
Belgia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Belgia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală
Bulgaria	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine, caprine	Orală
Bulgaria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală
Bulgaria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală
Croația	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspensija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală

Statul membru UE / SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Danemarca	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Franța	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Franța	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Franța	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Franța	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVABLE POUR BOVINS	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală
Germania	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Ungaria	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală

Statul membru UE / SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Irlanda	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală
Irlanda	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Italia	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Italia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală
Norvegia	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală

Statul membru UE / SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Polonia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Portugalia	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
România	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Slovenia	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Slovenia	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	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Spania	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală
Spania	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	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală

Statul membru UE / SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Olanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală
Olanda	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Olanda	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Regatul Unit	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Regatul Unit	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală
Regatul 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	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală
Regatul Unit	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine	Orală

Statul membru UE / SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Regatul 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	Oxiclozanid	34 mg/ml	Suspensie orală	Bovine, ovine	Orală

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Rezumat general al evaluării științifice pentru Zanil și denumirile asociate și genericele sale (vezi Anexa I)

1. Introducere

Medicamentul de uz veterinar Zanil și denumirile asociate și genericele acestuia se prezintă sub formă de suspensie orală care conține 34 mg oxiclozanid/ml. Oxiclozanidul este un antihelmintic din clasa salicilanilidelor, utilizat pentru tratamentul fasciolozei la bovine, ovine și caprine, dar și pentru eliminarea proglotelor de tenie care conțin ouă (specia *Moniezia*).

Fasciola hepatica (denumire comună: viermele de gălbează) este agentul patogen al fasciolozei, una dintre infecțiile helmintice cu cel mai important impact economic care afectează efectivele de animale la nivel mondial. Atât formele imature cât și cele mature ale acestui agent patogen sunt dăunătoare pentru speciile țintă. Controlul infestării cu vierme de gălbează se obține, în principal, prin tratament cu medicamente de uz veterinar care conțin substanțe antihelmintice, împreună cu măsuri zootehnice adecvate (de exemplu, fără pășunat pe pășuni joase sau pe pășuni umede din apropierea bălților și a cursurilor de apă).

Doza recomandată la bovine este de 10 mg oxiclozanid/kg greutate corporală (echivalentă cu 3 ml de medicament / 10 kg greutate corporală), doza maximă fiind de 3,5 g de oxiclozanid per animal (echivalentă cu 105 ml de medicament per animal). Doza recomandată la ovine și caprine este de 15 mg oxiclozanid/kg greutate corporală (echivalentă cu 4,4 ml de medicament / 10 kg greutate corporală), doza maximă fiind de 0,68 g de oxiclozanid per animal (echivalentă cu 20 ml de medicament per animal).

Produsul european de referință este Zanil, autorizat de câteva decenii în mai multe state membre ale Uniunii Europene. Franța a remarcat faptul că pentru Zanil și denumirile asociate, dar și genericele acestuia, statele membre din EU/SEE au stabilit diferite perioade de așteptare înainte de a permite consumul de lapte, carne și organe provenite de la bovinele și ovinele tratate. De exemplu, în cazul cărnii și organelor provenite de la bovine, perioadele de așteptare aprobate au variat între 10 și 28 de zile; în cazul laptelui de la bovine, între zero și 108 ore; în cazul cărnii și organelor provenite de la ovine, intervalele au variat între 14 și 28 de zile; în cazul laptelui ovin, de la recomandarea „a nu se folosi la ovine de la care se mulge lapte destinat consumului uman” la 7 zile. Pentru caprine, perioada de așteptare este de 14 zile pentru carne și organe și de zero zile pentru lapte.

Ținând cont că Zanil se administrează pe cale orală și că bioechivalența dintre Zanil și genericele sale este acceptată, Franța a considerat că reevaluarea gradului de adecvare al perioadelor de așteptare la bovine, ovine și caprine este în interesul siguranței consumatorului și a adresat o sesizare Comitetului pentru medicamente de uz veterinar (CVMP).

Prin urmare, la data de 1 septembrie 2016, Franța a inițiat o procedură în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE privind medicamentele de uz veterinar Zanil și denumirile asociate și genericele acestuia. S-a solicitat ca CVMP să reevalueze toate datele disponibile privind depleția reziduurilor și să recomande perioade de așteptare pentru laptele, carnea și organele provenite de la bovinele, ovinele și caprinele tratate.

2. Discutarea datelor disponibile

Depleția reziduurilor asociată cărnii și organelor de vacă

A fost depus un studiu privind depleția reziduurilor efectuat la bovine în conformitate cu bunele practici de laborator, folosind medicamentul de uz veterinar Zanil Fluke Drench în doza recomandată (10 mg

oxiclozanid/kg greutate corporală). Studiul a fost efectuat în anul 2000 la șaisprezece animale tratate (8 masculi și 8 femele) și un grup martor alcătuit din patru animale netratate în fiecare grup (doi masculi și două femele).

Patru animale tratate (două din fiecare sex) au fost sacrificate la 2, 4, 7 și 10 zile după administrare. Animalele martor netratate (câte un exemplar din fiecare sex) au fost sacrificate la 2 și 10 zile.

Au fost analizate eșantioane tisulare folosind metoda analitică HPLC-MS/MS (cromatografie lichidă de înaltă performanță-spectrometrie de masă cu doi analizori). Concentrația de oxiclozanid rezidual la nivel hepatic, renal și muscular a fost sub valoarea respectivă a limitei maxime de reziduurilor (LMR) la 7 zile după administrare, în timp ce nivelul de reziduuri determinat în țesutul adipos s-a situat cu mult sub LMR la 10 zile post-administrare.

Înainte de efectuarea analizei statistice, CVMP a corectat concentrațiile brute reziduale de oxiclozanid raportate în cadrul studiului în funcție de exactitatea intralot și nu de cea între zile diferite evaluate în studiul de validare, deoarece există un nivel considerabil de abatere între aceste tipuri de exactitate. Datele recalculate privind țesutul adipos (la 2, 4 și 7 zile după administrare) au fost analizate folosind software-ul statistic EMA (WT 1.4). Ipotezele privind linearitatea logaritmică, uniformitatea varianței și normalitatea valorilor reziduale au fost confirmate, calculându-se o perioadă de așteptare de 12,78 zile.

Prin urmare, Comitetul a considerat că, pe baza rezultatelor studiului prezentat, se poate recomanda o perioadă de așteptare asociată cu un nivel bun de siguranță de 13 zile pentru carnea și organele provenite de la bovine.

Solicitanții/deținătorii autorizației de punere pe piață nu au furnizat alte informații privind depleția reziduurilor asociată cărnii și organelor de vacă.

Depleția reziduurilor asociată cărnii și organelor de oaie

A fost depus un studiu privind depleția reziduurilor efectuat la ovine în conformitate cu bunele practici de laborator folosind medicamentul de uz veterinar Nilzan Drench Plus, un produs mixt, care conține oxiclozanid (3,1 % w/v) și levamisol (1,5 % w/v). Produsul Nilzan Drench Plus a fost administrat la ovine pe cale orală, în doza unică recomandată de 15 mg oxiclozanid/kg greutate corporală și de 7,5 mg levamisol/kg greutate corporală. Studiul a fost efectuat în anul 2000 la șaisprezece animale tratate (8 masculi și 8 femele) și un grup martor alcătuit din patru animale netratate (doi masculi și două femele).

Patru animale tratate (două din fiecare sex) au fost sacrificate la 5, 10, 15 și 21 zile după administrare. Animalele martor netratate (câte un exemplar din fiecare sex) au fost sacrificate la 5 și 21 zile.

Au fost analizate eșantioane tisulare folosind metoda analitică HPLC-MS/MS (cromatografie lichidă de înaltă performanță-spectrometrie de masă cu doi analizori). Concentrația de oxiclozanid rezidual la nivel hepatic, renal, muscular și adipos a fost sub valorile respective ale LMR și sub limita inferioară de cuantificare la 10 și 15 zile post-administrare.

Nivelurile reziduale s-au situat de asemenea sub LMR (și limita de cuantificare) la nivel hepatic, renal și muscular în ziua 21. Cu toate acestea, toate eșantioanele de țesut adipos provenite de la cele patru animale tratate și de la unul dintre animalele martor sacrificate în ziua 21 au prezentat niveluri detectabile de oxiclozanid, valorile fiind mai mari decât în probele de țesut adipos prelevate în zilele 5, 10 și 15. Eșantioanele prelevate de la trei din cele patru animale tratate au prezentat niveluri mai mari decât limita de cuantificare [unul dintre acestea s-a situat peste LMR corespunzătoare țesutului adipos (20 µg/kg)], iar eșantionul provenit de la unul dintre animalele martor a fost asociat de asemenea cu o valoare mai mare decât LMR.

Valorile reziduale din ziua 21 au fost considerate valori aflate în afara intervalului de referință și au fost excluse din analiză. S-a remarcat că un studiu efectuat cu oxiclozanid radiomarcant ¹⁴C raportat în punctul 25 din Raportul European Public de evaluare privind LMR elaborat de CVMP (EPMAR) pentru oxiclozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL)¹ indică faptul că toate nivelurile reziduale totale de ¹⁴C-oxiclozanid s-au situat sub LMR la paisprezece zile și că nu au crescut ulterior. Ținând cont de aceste rezultate, având în vedere că în cadrul studiului cu produsul mixt Nilzan Drench Plus, reziduurile au fost de asemenea determinate în eșantioane provenite de la animale martor netratate, s-a considerat că rezultatele observate în cadrul studiului efectuat cu Nilzan Drench Plus la 21 de zile au fost în afara intervalului de referință și excluse din analiză.

Ținând cont de inadvertențele asociate studiului Nilzan Drench Plus, mai precis faptul că produsul utilizat a fost unul mixt (combinație de oxiclozanid și levamisol) și nu produsul cu o singură substanță activă Zaniil (oxiclozanid) și de anomaliile înregistrate în ziua 21, s-a considerat că pentru determinarea perioadei de așteptare este adecvată utilizarea unei valori suficiente a factorului de siguranță de minimum 30 %. Pe baza acestui studiu, în care reziduurile determinate la nivelul tuturor țesuturilor s-au situat sub LMR în ziua 10, și a datelor raportate în EPMAR elaborat de CVMP pentru oxiclozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL), în care nivelurile reziduale totale s-au situat sub LMR în toate țesuturile la 14 zile, s-a optat pentru perioada de așteptare de 14 zile.

Un alt argument în favoarea unei perioade de așteptare de 14 zile este că aceeași cifră poate fi obținută prin extrapolarea perioadei de așteptare recomandate în cazul bovinelor, având în vedere timpul de înjumătățire plasmatică corespunzător oxiclozanidului în țesutul adipos. Pe baza studiului pivot efectuat la bovine (raportat anterior), s-a calculat, că durata acestui timp de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 1,1 zile. Deoarece doza administrată la ovine/caprine nu este de două ori mai mare decât cea recomandată la bovine, la perioada de așteptare asociată cărnii și organelor de vită se va adăuga durata (aproximativ 1 zi) corespunzătoare unui timp de înjumătățire (13 zile) pentru a compensa diferența între doze. S-a admis faptul că extrapolarea de la o specie importantă la alta nu este discutată în recomandările actuale ale CVMP, că datele privind timpul de înjumătățire caracteristic speciei pentru țesutul adipos ovin sunt inexistente și că timpul de înjumătățire plasmatic în țesutul adipos bovin a fost calculat pe baza unui număr limitat de repere temporale.

Pe scurt, pe baza studiului privind depleția reziduurilor efectuat cu produsul mixt Nilzan Drench Plus, având în vedere rezultatele privind depleția reziduurilor prezentate în EPMAR elaborat de CVMP pentru oxiclozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL) și perioada de așteptare recomandată la bovine și estimarea privind timpul de înjumătățire plasmatic în țesutul adipos, se recomandă o perioadă de așteptare de 14 zile pentru carnea și organele de oaie.

Solicitanții/deținătorii autorizației de punere pe piață nu au furnizat alte informații privind depleția reziduurilor asociată cărnii și organelor de oaie.

Date privind depleția reziduurilor asociată cărnii și organelor de caprine

Solicitanții/deținătorii autorizației de punere pe piață nu au furnizat informații privind depleția reziduurilor asociată cărnii și organelor de capră.

Datele caracteristice speciei sunt inexistente, de aceea CVMP a convenit să recomande aplicarea la caprine a perioadei de așteptare propuse pentru carnea și organele de oaie, deoarece schema de administrare (15 mg oxiclozanid/kg greutate corporală) este identică la ambele specii și, conform datelor raportate la punctul 29 din EPMAR elaborat de CVMP pentru oxiclozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL), se consideră că profilul farmacocinetic al oxiclozanidului este similar la ovine și caprine.

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

Prin urmare, pe baza caracteristicilor farmacocinetice similare între ovine și alte tipuri de rumegătoare, perioada de așteptare de 14 zile recomandată pentru carnea și organele de oaie se poate aplica și în cazul cărnii și organelor de capră. Se consideră că aceasta este o pragmatică adecvată pentru această sesizare.

Date privind depleția reziduurilor asociată laptelui de vacă

S-au depus două studii privind depleția reziduurilor efectuate la bovine în conformitate cu bunele practici de laborator.

Primul studiu a fost efectuat în anul 2000 cu medicamentul de uz veterinar ZaniFluke Drench în doza unică maximă recomandată de 105 ml de produs per animal și în conformitate cu recomandarea 48 din VICH². Cele 25 de vaci utilizate în studiu se aflau în stadii diferite ale lactației, producția de lapte variind de la un nivel redus la înalt. Nivelurile reziduale din lapte au fost determinate folosind metoda de analiză HPLC-MS/MS înainte de tratament și la intervale de 12 ore pe o perioadă de 168 de ore post-administrare. În niciunul dintre eșantioanele prelevate de la vacile cu producție de lapte de nivel mediu sau înalt nu s-au înregistrat niveluri reziduale care să depășească LMR (10 µg/kg).

În cazul celor cu producție de lapte redusă, la 3 din 9 vaci nivelurile reziduale au depășit LMR. La aceste 3 vaci nivelurile maxime au fost de 11,4, 20,26 și 23,2 µg/kg la 24 și 48 de ore post-administrare, iar nivelurile reziduale au scăzut sub LMR la al șaselea, al șaptelea și al optulea muls după administrare, deși ultimul eșantion a evidențiat un nivel de 10,09 µg/kg, apropiat de LMR (de 10 µg/kg) la mulsul cu numărul 8 post-administrare.

Niciuna dintre metodele statistice menționate în îndrumările CVMP pentru determinarea perioadelor de așteptare pentru lapte (EMA/CVMP/473/98)³ nu a putut fi aplicată deoarece nu au fost îndeplinite cerințele descrise în recomandare. Situația a fost identică atunci când datele brute au fost corectate pentru a lua în calcul datele privind exactitatea intralot (observându-se o abatere considerabilă față de exactitatea determinărilor din zile diferite). Astfel, s-a respectat metoda alternativă conform îndrumărilor CVMP privind strategia de armonizare a perioadelor de așteptare (EMA/CVMP/036/95)⁴.

Primul reper temporal la care toate nivelurile reziduale din lapte s-au situat sub LMR a fost cel de la 108 ore. CVMP a considerat că această cifră reprezintă date corespunzătoare celui mai nefavorabil scenariu posibil, deoarece a fost derivată de la o categorie de animale care a inclus vaci cu o producție redusă de lapte și, că, prin urmare, nu a fost necesară adăugarea unei marje de siguranță. Prin urmare, CVMP a considerat că, pe baza acestui studiu, pentru laptele de vacă se poate determina o perioadă de așteptare asociată cu un nivel bun de siguranță de 108 ore (4,5 zile).

Al doilea studiu a fost efectuat în 2013 cu un generic ce conținea oxiclozanid 34 mg/ml (comercializat sub denumirea de Chanil 34 mg/ml suspensie orală pentru utilizare la bovine și Rumenil 34 mg/ml suspensie orală pentru utilizare la bovine). Produsul a fost administrat unui număr de 22 de vaci în doza unică maximă recomandată de 105 ml de produs per animal și în conformitate cu recomandarea 48 din VICH. Nivelurile reziduale din lapte au fost determinate folosind metoda de analiză HPLC-MS/MS înainte de tratament și la intervale de 12 ore pe o perioadă de 72 de ore post-administrare. În toate eșantioanele de lapte prelevate, nivelurile de oxiclozanid din lapte post-tratament s-au situat sub LMR. Cele mai înalte niveluri reziduale (2 µg/kg echivalent cu 1/5 din LMR) au fost observate în eșantionul prelevat cu ocazia celui de-al doilea muls de la o singură vacă.

Niciuna dintre metodele statistice descrise în îndrumările CVMP pentru determinarea perioadelor de așteptare pentru lapte (EMA/CVMP/473/98) nu a fost considerată adecvată pentru analiză din cauza

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](#)

numărului mare de concentrații reziduale aflate sub limita de cuantificare. Folosind metoda alternativă, pe baza rezultatelor acestui studiu, s-a putut stabili o perioadă de așteptare de zero ore, nivelul rezidual observat situându-se sub LMR, încă de la primul reper temporal, în condițiile în care probele de lapte au fost prelevate la fiecare 12 ore.

Solicitanții/deținătorii autorizației de punere pe piață nu au furnizat alte informații privind depleția reziduurilor asociată laptelui de vacă. Deși aceste medicamente de uz veterinar (produs de referință Zanil și genericele sale Chanil/Rumenil) sunt suspensii orale bioechivalente, care ar trebui să aibă perioade de așteptare similare, cele două studii privind depleția reziduurilor au dus la determinarea unor perioade de așteptare substanțial diferite.

Pe baza datelor disponibile privind depleția reziduurilor, CVMP a considerat că nivelurile reziduale de oxiclozanid sunt mai mari în cazul vacilor cu o producție mică de lapte și că producția zilnică de lapte are un impact mai mare asupra nivelurilor reziduale depistate în lapte decât greutatea corporală a animalului. În primul studiu s-a utilizat un grup de vaci cu producție foarte mică de lapte (11 - 14 litri/zi), în timp ce în al doilea studiu, cel mai mic nivel al producției a fost de 16,8 litri/zi/animal. CVMP a concluzionat că, pentru determinarea perioadei de așteptare, trebuie să se țină cont de scenariul cel mai nefavorabil, prin urmare să se acorde atenție nivelului rezidual depistat la animalele cu o producție mică de lapte. Prin urmare, Comitetul a considerat că, pe baza datelor disponibile, pentru laptele de vacă se poate determina o perioadă de așteptare asociată cu un nivel bun de siguranță de 108 ore (4,5 zile).

Date privind depleția reziduurilor asociată laptelui de oaie și de capră

Solicitanții/deținătorii autorizației de punere pe piață nu au furnizat informații privind depleția reziduurilor asociată laptelui de oaie și de capră.

Intenționând să mențină disponibilitatea produsului, CVMP a adoptat o strategie pragmatică, acceptând extrapolarea perioadei de așteptare privind laptele de la bovine la ovine și caprine, în pofida faptului că doza recomandată pentru oi și capre (15 mg oxiclozanid/kg greutate corporală) este mai mare decât cea utilizată la bovine (10 mg oxiclozanid/kg greutate corporală). Conform EPMAR elaborat de CVMP pentru oxiclozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL), nu există diferențe semnificative între bovine, ovine și caprine în ceea ce privește profilul farmacocinetic și datele privind depleția reziduurilor.

Pentru a diminua impactul incertitudinii asociate dozelor diferite utilizate la aceste specii, dar și al diferenței între producția de lapte și concentrațiile de grăsime în laptele de oaie și capră comparativ cu cel de vacă, CVMP recomandă utilizarea unei valori a factorului de siguranță de 1,5 comparativ cu durata recomandată a perioadei de așteptare corespunzătoare laptelui de vacă (108 ore sau 4,5 zile), ducând la obținerea unei perioade de așteptare de 7 zile pentru laptele de oaie și de capră.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

S-a solicitat ca CVMP să reevalueze toate datele disponibile privind depleția reziduurilor referitoare la medicamentul de uz veterinar Zanil și denumirile asociate, dar și genericele acestuia și să recomande perioade de așteptare pentru laptele, carnea și organele provenite de la bovinele, ovinele și caprinele tratate.

Evaluarea beneficiului

Deși eficacitatea medicamentelor la bovine, ovine și caprine nu a fost evaluată în mod specific în cadrul acestei sesizări, produsele evaluate sunt considerate ca fiind eficiente în tratamentul și controlul fasciozei provocate de forma adultă a agentului patogen (specia *Fasciola*). Dozele recomandate sunt

de 10 mg oxiclozanid/kg greutate corporală la bovine și de 15 mg oxiclozanid/kg greutate corporală la ovine și caprine.

Evaluarea riscurilor

Calitatea, siguranța utilizării la o anumită specie de animale, siguranța utilizatorului, riscul de mediu și rezistența la paraziți asociați Zanilului și denumirilor asociate, precum și genericelor acestuia nu au fost evaluate în cadrul acestei proceduri de sesizare.

Pe baza datelor furnizate privind depleția reziduurilor corespunzătoare laptelui, cărnii și organelor, s-a identificat existența unui risc de apariție a unor niveluri reziduale mai mari decât LMR după intervalele aprobate ale perioadelor de așteptare. În condițiile administrării dozelor recomandate, datele disponibile au justificat stabilirea următoarelor perioade:

- în cazul cărnii și organelor de vacă, o perioadă de așteptare de 13 zile,
- în cazul laptelui de vacă, o perioadă de așteptare de 108 ore (4,5 zile),
- în cazul cărnii și organelor de oaie și capră, o perioadă de așteptare de 14 zile,
- în cazul laptelui de oaie și capră, o perioadă de așteptare de 7 zile.

Aceste perioade de așteptare sunt considerate adecvate pentru a garanta siguranța consumatorului.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

CVMP a considerat că perioadele de așteptare pentru laptele, carnea și organele provenite de la bovinele, ovinele și caprinele tratate trebuie modificate conform propunerilor, pentru a garanta siguranța consumatorului.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

După evaluarea motivelor sesizării și a datelor disponibile, CVMP a concluzionat că perioadele de așteptare pentru laptele, carnea și organele provenite de la bovinele, ovinele și caprinele tratate trebuie modificate conform recomandărilor pentru a garanta siguranța consumatorului.

Raportul general beneficiu-risc pentru medicamentul de uz veterinar Zanil și denumirile asociate și genericile acestuia continuă să fie pozitiv, sub rezerva introducerii modificărilor recomandate în textul informațiilor referitoare la produs (vezi Anexa III).

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Întrucât

- pe baza datelor disponibile privind depleția reziduurilor, CVMP a considerat că perioadele de așteptare pentru laptele, carnea și organele provenite de la bovinele, ovinele și caprinele tratate trebuie modificate, pentru a garanta siguranța consumatorului;
- CVMP a considerat că raportul general beneficiu-risc rămâne pozitiv pentru medicamentele din cadrul acestei proceduri, sub rezerva amendamentelor informațiilor referitoare la produs;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentul de uz veterinar Zanil și denumirile asociate și genericile sale (vezi Anexa I) în vederea modificării rezumatelor caracteristicilor produsului, etichetării și prospectelor în conformitate cu modificările recomandate în informațiile referitoare la produs stabilite în Anexa III.

Anexa III

Amendamente ale punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

În cazul în care bovinele, ovinele și/sau caprinele au fost deja aprobate ca specii-țintă, se vor utiliza formulările următoare în legătură cu speciile relevante:

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.11 Timp (timpi) de așteptare

Bovine:

Carne și organe: 13 zile.

Lapte: 108 ore (4,5 zile).

Ovine:

Carne și organe: 14 zile.

Lapte: 7 zile.

Caprine:

Carne și organe: 14 zile.

Lapte: 7 zile.

Etichetare:

8. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE

Bovine:

Carne și organe: 13 zile.

Lapte: 108 ore (4,5 zile).

Ovine:

Carne și organe: 14 zile.

Lapte: 7 zile.

Caprine:

Carne și organe: 14 zile.

Lapte: 7 zile.

Prospectul:

10. PERIOADĂ DE AȘTEPTARE

Bovine:

Carne și organe: 13 zile.

Lapte: 108 ore (4,5 zile).

Ovine:

Carne și organe: 14 zile.

Lapte: 7 zile.

Caprine:

Carne și organe: 14 zile.

Lapte: 7 zile.