

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku,
druhy zvierat, cesta podania, žiadatelia / držitelia rozhodnutia
o registrácii v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uviedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rakúsko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok	Perorálne
Belgicko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok	Perorálne
Belgicko	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Belgicko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok	Perorálne
Bulharsko	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce, kozy	Perorálne
Bulharsko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok	Perorálne
Bulharsko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok	Perorálne
Chorvátsko	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspenzija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uviedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Dánsko	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Francúzsko	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Francúzsko	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Francúzsko	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Francúzsko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUvable POUR BOVINS	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok	Perorálne
Nemecko	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Maďarsko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uviedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Írsko	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Írsko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok	Perorálne
Írsko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok	Perorálne
Írsko	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Taliansko	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Taliansko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok	Perorálne
Nórsko	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Poľsko	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uviedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Portugalsko	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Rumunsko	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Slovinsko	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Slovinsko	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke Drench 34 mg/ml peroralna suspenszija za govedo in ovce	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Španielsko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenszia	Hovädzí dobytok	Perorálne
Španielsko	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	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenszia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Holandsko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenszia	Hovädzí dobytok	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uviedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Holandsko	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Holandsko	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Spojené kráľovstvo	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Spojené kráľovstvo	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok	Perorálne
Spojené kráľovstvo	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	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne
Spojené kráľovstvo	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok	Perorálne
Spojené kráľovstvo	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	Oxyklozanid	34 mg/ml	Perorálna suspenzia	Hovädzí dobytok, ovce	Perorálne

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne
charakteristických vlastností lieku, označení obalu
a písomnej informácii pre používateľov**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Zanil a súvisiacich názvov a jeho generických liekov (pozri prílohu I)

1. Úvod

Veterinárny liek Zanil a súvisiace názvy a jeho generiká sú perorálne suspenzie, ktoré obsahujú 34 mg oxyklozanidu na ml. Oxyklozanid je antihelminitikum na báze salicylanilidov, ktoré sa používa na liečbu fasciolózy u hovädzieho dobytká, oviec a kôz, ako aj na elimináciu oplodnených segmentov pásomnice (*Moniezia* spp).

Fasciola hepatica (bežný názov: motolica pečeneňová) je pôvodcom fasciolózy, jedného z celosvetovo hospodársky najvýznamnejších ochorení hovädzieho dobytká, ktoré spôsobujú červy. Pre cieľové druhy sú škodlivé nedospelé i dospelé motolice. Kontrola motolice pečeneňovej sa dosahuje predovšetkým liečbou veterinárnymi liekmi s obsahom látok proti motoliciam a podporujú ju aj primerané chovateľské opatrenia (napríklad nespásanie nízko ležiacich pastvín či mokrých pastvín v blízkosti rybníkov a potokov).

Odporúčaná dávka pre hovädzí dobytok je 10 mg oxyklozanidu na kg telesnej hmotnosti (ekvivalent k 3 ml výrobku na 10 kg telesnej hmotnosti), pričom maximálna dávka je 3,5 g oxyklozanidu na zviera (ekvivalent k 105 ml lieku na zviera). Odporúčaná dávka pre ovce a kozy je 15 mg oxyklozanidu na kg telesnej hmotnosti (ekvivalent k 4,4 ml lieku na 10 kg telesnej hmotnosti), pričom maximálna dávka je 0,68 g oxyklozanidu na zviera (ekvivalent k 20 ml lieku na zviera).

Liek Zanil je európsky referenčný liek, ktorý je už niekoľko desaťročí povolený v niektorých členských štátoch Európskej únie. Francúzsko uviedlo, že členské štáty EÚ/EHP určili pre liek Zanil a súvisiace názvy a jeho generiká rôzne ochranné lehoty pre mlieko, mäso a vnútornosti pochádzajúce z liečeného hovädzieho dobytká a oviec. Napríklad schválené ochranné lehoty pre mäso hovädzieho dobytká sa pohybujú od 10 dní do 28 dní, pre kravské mlieko od nula hodín do 108 hodín, pre mäso a vnútornosti oviec od 14 dní do 28 dní, pre ovčie mlieko od „nepoužívať pri produkcii ovčieho mlieka na ľudskú spotrebu“ do 7 dní. V prípade kôz je ochranná lehota pre mäso a vnútornosti 14 dní a pre mlieko desať dní.

Vzhľadom na to, že sa liek Zanil podáva perorálne, a za predpokladu, že sa akceptuje bioekvivalencia medzi liekom Zanil a jeho generikami, sa Francúzsko domnievalo, že je v záujme bezpečnosti spotrebiteľov preskúmať primeranosť ochranných lehôt pre hovädzí dobytok, ovce a kozy, a postúpilo túto záležitosť Výboru pre lieky na veterinárne použitie (CVMP).

Francúzsko preto 1. septembra 2016 začalo postup v súlade s článkom 35 smernice 2001/82/ES týkajúci sa veterinárneho lieku Zanil a súvisiacich názvov a jeho generík. Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí a aby odporučil ochranné lehoty pre mlieko, mäso a vnútornosti liečeného hovädzieho dobytká, oviec a kôz.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Odbúravanie rezíduí v mäse a vnútornostiach hovädzieho dobytká

Bola predložená štúdia odbúravania rezíduí v súlade so správnou laboratórnou praxou u hovädzieho dobytká, ktorá bola vypracovaná s veterinárnym liekom Zanil Fluke Drench v odporúčanej dávke (10 mg oxyklozanidu na kg telesnej hmotnosti). Štúdia sa uskutočnila v roku 2000 na šestnástich liečených zvieratách (8 samcov a 8 samíc) a kontrolnej skupine pozostávajúcej zo štyroch neliečených zvierat na skupinu (dva samce a dve samice).

Štyri liečené zvieratá (dve z každého pohlavia) boli porazené na 2., 4., 7. a 10. deň po podaní lieku. Neliečené kontrolné zvieratá (jedno z každého pohlavia) boli porazené na 2. a 10. deň.

Vzorky tkaniva sa podrobili analýze pomocou metódy HPLC-MS/MS. Koncentrácia rezíduí oxyklozanidu v pečeni, obličkách a svaloch bola pod príslušnými maximálnymi limitmi rezíduí (MRL a) po 7 dňoch po podaní lieku, pričom rezíduá v tuku boli výrazne pod MRL po 10 dňoch po podaní lieku.

Výbor CVMP opravil pred vykonaním štatistickej analýzy nespracované koncentrácie rezíduí oxyklozanidu uvedené v štúdiu s presnosťou jednej šarže miesto medzidňovej presnosti hodnotenej v štúdiu validácie, keďže tieto presnosti jednej šarže sa značne odchyľujú od medzidňovej presnosti. Prepočítané údaje týkajúce sa tuku (na 2., 4. a 7. deň po podaní lieku) boli analyzované pomocou štatistického softvéru agentúry EMA (WT 1.4). Predpoklady záznamovej lineárnosti, homogenity odchýlok a normality rezíduí boli potvrdené a bola vypočítaná ochranná lehota v dĺžke 12,78 dní.

Komisia sa preto domnievala, že na základe výsledkov štúdie možno odporúčať bezpečnú ochrannú lehotu v dĺžke 13 dní pre mäso a vnútornosti hovädzieho dobytká.

Žiadatelia/držitelia povolenia na uvedenie na trh neposkytli žiadne iné údaje o odbúravaní rezíduí v mäse a vnútornostiach hovädzieho dobytká.

Odbúravanie rezíduí v mäse a vnútornostiach oviec

Bola predložená štúdia odbúravania rezíduí v súlade so správnou laboratórnou praxou u oviec, ktorá bola vypracovaná s liekom na veterinárne použitie Nilzan Drench Plus, čo je kombinovaný liek obsahujúci oxyklozanid (3,1 % hm/obj) a levamisol (1,5 % hm/obj). Liek Nilzan Drench Plus bol ovciam podávaný perorálne v jednotlivej odporúčanej dávke 15 mg oxyklozanidu na kg telesnej hmotnosti a 7,5 mg levamisolu na kg telesnej hmotnosti. Štúdia sa uskutočnila v roku 2000 na šiestnástich liečených zvieratách (8 samcov a 8 samíc) a kontrolnej skupine pozostávajúcej zo štyroch neliečených zvierat na skupinu (dva samce a dve samice).

Štyri liečené zvieratá (dve z každého pohlavia) boli porazené na 5., 10., 15. a 21. deň po podaní lieku. Neliečené kontrolné zvieratá (jedno z každého pohlavia) boli porazené na 5. a 21. deň.

Vzorky tkaniva sa podrobili analýze pomocou metódy HPLC-MS/MS. Koncentrácia rezíduí oxyklozanidu v pečeni, obličkách a svaloch a tuku bola pod príslušnými maximálnymi limitmi rezíduí (MRL) a spodným limitom kvantifikácie po 10 a 15 dňoch po podaní lieku.

Úrovně rezíduí boli tiež pod MRL (a limitom kvantifikácie) v pečeni, obličkách a svaloch na 21. deň. Všetky vzorky tuku zo štyroch liečených zvierat a jedného z kontrolných zvierat usmrtených na 21. deň však vykazovali zistiteľné hladiny oxyklozanidu s vyššími hodnotami než vzorky tuku z 5., 10. a 15. dňa. Vzorky troch zo štyroch liečených zvierat boli nad limitom kvantifikácie [jedna z nich bola nad MRL v prípade tuku (20 µg/kg)] a vzorka jedného z kontrolných zvierat bola tiež nad úrovňou MRL.

Rezíduá z 21. dňa boli považované za extrémne hodnoty a boli vyradené z analýzy. Bolo konštatované, že štúdia o rádioaktívne označenom ¹⁴C-oxyklozanide uvedená v odseku 25 Európskej verejnej správy o posúdení maximálnych limitov rezíduí (EPMAR) pre oxyklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL)¹ naznačuje, že celkové rezíduá ¹⁴C-oxyklozanidu boli pod MRL na štrnásty deň a po tomto dni sa nezvýšili. V tejto súvislosti a vzhľadom na skutočnosť, že v štúdiu s kombinovaným liekom Nilzan Drench Plus boli rezíduá merané aj v rámci kontroly s neliečenými zvieratami, boli výsledky v štúdiu s liekom Nilzan Drench Plus zistené na 21. deň považované za extrémne hodnoty a boli vyradené z analýzy.

Vzhľadom na nedostatky uvedené v štúdiu s liekom Nilzan Drench Plus, a to na skutočnosť, že použitý liek bol kombinovaný liek (oxyklozanid a levamisol) a nie jednozložkový liek Zanol (oxyklozanid) a že

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

v 21. dni boli dosiahnuté odchylné výsledky, sa pri odvodení ochrannej lehoty považovalo za primerané používanie dostatočného bezpečnostného faktora vo výške aspoň 30 %. Na základe tejto štúdie, v ktorej boli rezíduá vo všetkých tkanivách pod MRL na 10. deň, a na základe údajov uvedených v správe výboru CVMP EPMAR pre oxyklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL), kedy boli celkové rezíduá vo všetkých tkanivách pod MRL na 14. deň, je zachovaná ochranná lehota v dĺžke 14 dní.

Ochrannú lehotu v dĺžke 14 dní podporuje aj skutočnosť, že rovnaký údaj možno dosiahnuť aj extrapoláciou z ochrannej lehoty odporúčanej pre hovädzí dobytok pri zohľadnení polčasu konečnej eliminácie oxyklozanidu v tuku. Tento polčas konečnej eliminácie bol vypočítaný tak, aby predstavoval približne 1,1 dní na základe kľúčovej štúdie na hovädzom dobytku (uvedenej vyššie). Keďže zvyšovanie dávky je u hovädzieho dobytku a oviec/kôz menej než dvojnásobné, polčas konečnej eliminácie (t. j. približne 1 deň) by sa mal pridať k ochrannej lehote pre mäso a vnútornosti hovädzieho dobytku (13 dní), aby sa vyrovnal rozdiel v dávke. Potvrdilo sa, že extrapolácia z jedného hlavného druhu na iný nie je spomenutá v súčasných usmerneniach výboru CVMP, že polčas konečnej eliminácie špecifický pre druh je v prípade tuku oviec dostupný a že polčas konečnej eliminácie v prípade tuku hovädzieho dobytku bol vypočítaný na základe obmedzeného počtu údajových bodov.

Stručne povedané, na základe štúdie o odbúravaní rezíduí vykonanej s kombinovaným liekom Nilzan Drench Plus, pri zohľadnení výsledkov odbúravania rezíduí uvedených v správe CVMP EPMAR pre oxyklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL) a vzhľadom na ochrannú lehotu odporúčanú u hovädzieho dobytku a odhadovaný polčas konečnej eliminácie v tuku sa odporúča ochranná lehota v dĺžke 14 dní pre mäso a vnútornosti oviec.

Žiadatelia/držitelia povolenia na uvedenie na trh neposkytli žiadne iné údaje o odbúravaní rezíduí v mäse a vnútornostiach oviec.

Údaje o odbúravaní rezíduí v mäse a vnútornostiach kôz

Žiadatelia/držitelia povolenia na uvedenie na trh neposkytli žiadne údaje o odbúravaní rezíduí v mäse a vnútornostiach kôz.

Pri absencii údajov špecifických pre druh výbor CVMP súhlasil, aby sa v prípade kôz odporúčalo uplatňovanie ochrannej lehoty pre mäso a vnútornosti navrhovanej pre ovce, keďže dávkovacia schéma (15 mg oxyklozanidu na kg telesnej hmotnosti) je rovnaká u oboch druhov a, ako je uvedené v odseku 29 správy výboru CVMP EPMAR o oxyklozanide (EMA/MRL/889/03-FINAL), farmakokinetika oxyklozanidu sa považuje u oviec a kôz za podobnú.

Na základe farmakokinetických podobností medzi ovcami a ostatnými prežuvákmi sa preto ochranná lehota v dĺžke 14 dní odporúčaná pre mäso a vnútornosti oviec môže uplatňovať aj pre mäso a vnútornosti kôz. Ide o pragmatický prístup, ktorý je primeraný v prípade tejto referencie.

Údaje o odbúravaní rezíduí v kravskom mlieku

Boli predložené dve štúdie o odbúravaní rezíduí v súlade so správnou laboratórnou praxou u hovädzieho dobytku.

Prvá štúdia bola vypracovaná v roku 2000 s veterinárnym liekom ZaniFluke Drench v jednotlivom maximálnom odporúčanom objeme dávky 105 ml lieku na zviera a v súlade s usmerním 48 programu VICH². Do štúdie bolo začlenených 25 kráv na rôznych stupňoch laktácie od nízkej až po vysokú produkciu mlieka. Zvyšky mlieka boli analyzované pomocou analytickej metódy HPLC-MS/MS pred liečbou a v 12-hodinových intervaloch počas 168 hodín po podaní lieku. Žiadna z kráv zo skupín so strednou alebo vysokou produkciou mlieka nemala vzorky s úrovňami rezíduí nad MRL (10 µg/kg).

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 z 9 kráv zo skupiny s nízkou produkciou mlieka mali úrovne rezíduí nad MRL. V prípade týchto 3 kráv boli maximálne úrovne 11,4, 20,26 a 23,2 µg/kg po 24 a 48 hodinách po podaní lieku a úrovne rezíduí klesli pod MRL po 6., 7. alebo 8. dojení po podaní lieku, hoci posledná vzorka predstavovala úroveň 10,09 µg/kg, čo je tesne pri MRL (10 µg/kg) po 8. dojení po podaní lieku.

Žiadna zo štatistických metód uvedená v poznámke výboru CVMP k usmerneniu na určenie ochranných lehôt pre mlieko (EMA/CVMP/473/98)³ by sa nedala uplatniť, keďže neboli splnené požiadavky v usmernení. Týkalo sa to aj prípadu, keď boli nespracované údaje opravené s cieľom zohľadniť údaje o presnosti jednej šarže (ktorá sa výrazne odlišovala od medzidňovej presnosti). Z tohto dôvodu sa uplatňovala alternatívna metóda podľa poznámky výboru CVMP k usmerneniu o prístupe k harmonizácii ochranných lehôt (EMA/CVMP/036/95)⁴.

Prvý časový bod, kedy boli všetky rezíduá v mlieku pod MRL, bol 108 hodín. Výbor CVMP sa domnieval, že tento údaj predstavuje najhorší scenár, keďže pochádzal zo skupiny zvierat, ktorá zahŕňala kravy s nízkou produktivitou, a že následne nebolo nutné pridanie bezpečnostného intervalu. Výbor CVMP sa preto domnieval, že na základe tejto štúdie by sa mohla odvodiť bezpečná ochranná lehota v dĺžke 108 hodín (4,5 dní) pre kravské mlieko.

Druhá štúdia bola vykonaná v roku 2013 s generickým liekmi obsahujúcim oxyklozanid 34 mg/ml (na trhu pod názvami Chanil 34 mg/ml perorálna suspenzia pre hovädzí dobytok a Rumenil 34 mg/ml perorálna suspenzia pre hovädzí dobytok). Liek sa podal 22 krávam v jednotlivom odporúčanom objeme dávky 105 ml lieku na zviera a v súlade s usmernením programu VICH. Zvyšky mlieka boli analyzované pomocou analytickej metódy HPLC-MS/MS pred liečbou a v 12-hodinových intervaloch počas 72 hodín po podaní lieku. Po liečbe boli rezíduá oxyklozanidu v mlieku pri všetkých dojeniach pod MRL. Najvyššie úrovne rezíduí (2 µg/kg t. j. 1/5 MRL) boli zistené u jednej kravy pri druhom dojení.

Žiadna zo štatistických metód uvedených v poznámke výboru CVMP k usmerneniu na určenie ochranných lehôt pre mlieko (EMA/CVMP/473/98) nebola považovaná za primeranú na analýzu údajov v dôsledku veľkého množstva koncentrácií rezíduí pod limitom kvantifikácie (LOQ). Používaním alternatívnej metódy by sa ochranná lehota v dĺžke nula hodín mohla odvodiť na základe výsledkov tejto štúdie, keďže vzorky mlieka boli zbierané každých 12 hodín, pričom rezíduá boli v prvom časovom bode pod MRL.

Žiadatelia/držitelia povolenia na uvedenie na trh neposkytli žiadne iné údaje o odbúravaní rezíduí v kravskom mlieku. Hoci sú tieto veterinárne lieky (referenčný liek Zanol a jeho generiká Chanil/Rumenil) perorálne suspenzie, sú bioekvivalentné a mali byť mať podobné ochranné lehoty, dve štúdie o odbúravaní rezíduí viedli k podstatne odlišným ochranným lehotám.

Na základe dostupných údajov o odbúravaní rezíduí sa výbor CVMP domnieval, že úrovne rezíduí oxyklozanidu sú vyššie u kráv s nízkou produkciou mlieka a že denná produkcia mlieka má väčší vplyv na úrovne rezíduí v mlieku než telesná hmotnosť zvierat. V prvej štúdii sa použila skupina kráv s veľmi nízkou produkciou mlieka (11 až 14 l/deň), pričom v druhej štúdii bola najnižšia produkcia mlieka 16,8 l/deň/zviera. Výbor CVMP dospel k záveru, že na určenie ochrannej lehoty sa musí zohľadniť najhorší scenár, t. j. do úvahy by sa mali vziať rezíduá u zvierat s nízkou produkciou. Komisia sa preto domnievala, že na základe dostupných údajov by sa mala vyvodiť bezpečná ochranná lehota v dĺžke 108 hodín (4,5 dní) pre kravské mlieko.

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](#)

Údaje o odbúravaní rezíduí v ovčom a kozom mlieku

Žiadatelia/držiteľia povolenia na uvedenie na trh neposkytli žiadne údaje o odbúravaní rezíduí v ovčom a kozom mlieku.

Vzhľadom na zachovanie dostupnosti lieku výbor CVMP zaujal pragmatický prístup a akceptoval extrapoláciu ochrannej lehoty pre mlieko z kráv na ovce a kozy napriek skutočnosti, že dávka pre ovce a kozy (15 mg oxyklozanidu na kg telesnej hmotnosti) je vyššia než pre hovädzí dobytok (10 mg oxyklozanidu na kg telesnej hmotnosti). V súlade so správou výboru CVMP EPMAR o oxyklozanide (EMA/MRL/889/03-FINAL) farmakokinetika a údaje o odbúravaní rezíduí sa výrazne nelíšia medzi hovädzím dobytkom, ovcami a kozami.

S cieľom zmierniť neistotu v dôsledku rozdielov pri dávkovaní medzi druhmi a rôznou produkciou mlieka a koncentraciami tuku v ovčom a kozom mlieku v porovnaní s hovädzím dobytkom výbor CVPM odporúča používať bezpečnostný faktor 1,5 v porovnaní s odporúčanou ochrannou lehotou pre kravské mlieko (108 hodín alebo 4,5 dní), z čoho vyplýva ochranná lehota 7 dní pre ovčie a kozie mlieko.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí v prípade veterinárneho lieku Zanil a súvisiacich názvov a jeho generík a odporúčané ochranné lehoty pre mlieko, mäso a vnútornosti pochádzajúce z hovädzieho dobytku, oviec a kôz.

Posúdenie prínosu

Hoci účinnosť lieku na hovädzom dobytku, ovciach a kozách nebola osobitne posúdená ako súčasť tohto postúpenia veci, lieky, ktoré sú predmetom posúdenia, sa považujú za účinné pri liečbe a kontrole fasciolózy spôsobenej dospelými motolicami (*Fasciola* spp.). Odporúčané dávky predstavujú 10 mg oxyklozanidu na kg telesnej hmotnosti u hovädzieho dobytku a 15 mg oxyklozanidu na kg telesnej hmotnosti u oviec a kôz.

Posúdenie rizík

Kvalita, bezpečnosť cieľových zvierat, bezpečnosť používateľov, riziko pre životné prostredie a odolnosť proti parazitom lieku Zanil a súvisiacich názvov a jeho generík neboli v tomto postupe pri predložení podnetu posúdené.

Riziko, že úrovne rezíduí prekročia MRL po určitých schválených ochranných lehotách, bolo identifikované na základe poskytnutých údajov o odbúravaní rezíduí v mlieku, mäse a vnútornostiach. Ak sa lieky podávali v odporúčaných dávkach, dostupné údaje podporovali:

- ochrannú lehotu pre mäso a vnútornosti hovädzieho dobytku v dĺžke 13 dní,
- ochrannú lehotu pre kravské mlieko v dĺžke 108 hodín (4,5 dní),
- ochrannú lehotu pre mäso a vnútornosti oviec a kôz v dĺžke 14 dní,
- ochrannú lehotu pre ovčie a kozie mlieko v dĺžke 7 dní.

Tieto ochranné lehoty sa považujú za primerané na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov.

Opatrenia na riadenie rizík alebo zmiernenie rizík

Výbor CVMP sa domnieval, že ochranné lehoty pre mlieko, mäso a vnútornosti pochádzajúce z liečeného hovädzieho dobytku, oviec a kôz by sa mali zmeniť ako je navrhnuté s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov.

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Vzhľadom na dôvody podnetu a dostupné údaje dospel výbor CVMP k záveru, že ochranné lehoty pre mlieko, mäso a vnútornosti pochádzajúce z liečeného hovädzieho dobytku, oviec a kôz by sa mali zmeniť ako je odporúčané s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov.

Celkový pomer prínosu a rizika veterinárneho lieku Zanil a súvisiacich názvov a jeho generík zostáva po odporúčaných zmenách v informáciách o lieku (pozri prílohu III) pozitívny.

Odôvodnenie zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov

Keďže:

- na základe dostupných údajov o odbúravaní rezíduí sa výbor CVMP domnieval, že ochranné lehoty pre mlieko, mäso a vnútornosti pochádzajúce z liečeného hovädzieho dobytku, oviec a kôz by sa mali zmeniť s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov;
- výbor CVMP dospel k záveru, že celkový pomer prínosu a rizika pre lieky dotknuté týmto konaním zostávajú po doplnení informácií o lieku pozitívne;

výbor CVMP odporučil zmeny v povoleniach na uvedenie na trh pre veterinárny liek Zanil a súvisiace názvy a jeho generiká (pozri prílohu I) na zmenu súhrnov charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomných informácií pre používateľa v súlade s odporúčanými zmenami v informáciách o lieku uvedenými v prílohe III.

Príloha III

Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov

Po schválení hovädzieho dobytku, oviec a kôz ako cieľových druhov sa použije toto znenie podľa príslušných druhov:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.11 Ochranná(-é) lehota(-y)

Hovädzí dobytok:

Mäso a vnútornosti: 13 dní.

Mlieko: 108 hodín (4,5 dní).

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 14 dní.

Mlieko: 7 dní.

Kozy:

Mäso a vnútornosti: 14 dní.

Mlieko: 7 dní.

Označenie obalu:

8. OCHRANNÁ LEHOTA

Hovädzí dobytok:

Mäso a vnútornosti: 13 dní.

Mlieko: 108 hodín (4,5 dní).

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 14 dní.

Mlieko: 7 dní.

Kozy:

Mäso a vnútornosti: 14 dní.

Mlieko: 7 dní.

Písomná informácia pre používateľa:

10. OCHRANNÁ LEHOTA

Hovädzí dobytok:

Mäso a vnútornosti: 13 dní.

Mlieko: 108 hodín (4,5 dní).

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 14 dní.

Mlieko: 7 dní.

Kozy:

Mäso a vnútornosti: 14 dní.

Mlieko: 7 dní.