

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe in predlagateljev / imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU / EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Avstrija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno
Belgija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno
Belgija	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Belgija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno
Bolgarija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce, koze	peroralno
Bolgarija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno
Bolgarija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno
Hrvaška	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspenzija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno

Država članica EU / EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Danska	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Francija	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Francija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Francija	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Francija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVALE POUR BOVINS	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno
Nemčija	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Madžarska	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno

Država članica EU / EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Irska	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Irska	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno
Irska	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno
Irska	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Italija	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Italija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno
Norveška	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno

Država članica EU / EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Poljska	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Portugalska	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Romunija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Slovenija	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Slovenija	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	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Španija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno
Španija	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	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno

Država članica EU / EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Nizozemska	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno
Nizozemska	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Nizozemska	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Združeno kraljestvo	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Združeno kraljestvo	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno
Združeno kraljestvo	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	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno
Združeno kraljestvo	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralno

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Združeno kraljestvo	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	oksiklozanid	34 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralno

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Zanil in povezanih imen ter njegovih generičnih zdravil (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Zdravilo Zanil in povezana imena za uporabo v veterinarski medicini ter njegova generična zdravila so peroralne suspenzije, ki vsebujejo 34 mg oksiklozanida na ml. Oksiklozanid je salicilanilidni antihelmintik, ki se uporablja za zdravljenje fascioleze pri govedu, ovcah in kozah ter za odstranjevanje odrivkov gravidnih trakulj (*Moniezia* spp).

Fasciola hepatica (splošno ime: veliki metljaj) je povzročitelj fascioleze, ene od gospodarsko najpomembnejših helmintskih bolezni živine na svetu. Za ciljne živalske vrste so škodljivi nezreli in zreli metljaji. Obvladovanje velikega metljaja se doseže predvsem z zdravljenjem z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo učinkovine proti metljajem, ob uvedbi ustreznih ukrepov pri vzreji (npr. brez paše na nizko ležečih pašnikih ali mokrih pašnikih v bližini ribnikov in potokov).

Za govedo je priporočen odmerek 10 mg oksiklozanida na kg telesne mase (kar ustreza 3 ml zdravila na 10 kg telesne mase), največji odmerek pa je 3,5 g oksiklozanida na žival (kar ustreza 105 ml zdravila na žival). Pri ovcah in kozah je priporočen odmerek 15 mg oksiklozanida na kg telesne mase (kar ustreza 4,4 ml zdravila na 10 kg telesne mase), največji odmerek pa je 0,68 g oksiklozanida na kg telesne mase (kar ustreza 20 ml zdravila na žival).

Evropsko referenčno zdravilo je Zanil, ki je že desetletja odobreno v več državah članicah Evropske unije. Francija je ugotovila, da so za zdravilo Zanil in povezana imena ter njegova generična zdravila države članice v EU/EGP določile različne karence za mleko, meso in organe zdravljenega goveda in ovac. Na primer, za meso in organe goveda so odobrene karence znašale od 10 dni do 28 dni; za kravje mleko od 0 do 108 ur; za ovčje meso in organe od 14 dni do 28 dni; za ovčje mleko od „prepovedana uporaba pri ovcah za pridelavo mleka za prehrano ljudi“ do 7 dni. Karenc za kozje meso in organe so 14 dni, za mleko pa 0 dni.

Ob upoštevanju dejstva, da se zdravilo Zanil daje peroralno in ob predpostavki, da je bila sprejeta biološka enakovrednost med zdravilom Zanil in njegovimi generičnimi zdravili, je Francija menila, da je v interesu varnosti potrošnikov, da se preveri ustreznost karenc za govedo, ovce in koze, zato je zadevo napotila na Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP).

Tako je Francija 1. septembra 2016 začela postopek v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za zdravilo Zanil in povezana imena za uporabo v veterinarski medicini ter njegova generična zdravila. Odbor CVMP je bil zaprosen, naj pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov in priporoči karenc za meso, mleko in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda, ovac in koz.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Izločanje ostankov za goveje meso in organe

Predložena je bila študija o izločanju ostankov veterinarskega zdravila „Zanil Fluke Drench“ pri govedu, ki je bila izvedena v skladu z načeli dobre laboratorijske prakse in s priporočenim odmerkom (10 mg oksiklozanida na kg telesne mase). Študija je bila izvedena leta 2000 na šestnajstih zdravljenih živalih (8 samcih in 8 samicah) in kontrolni skupini, sestavljeni iz štirih nezdravljenih živali na skupino (2 samca in 2 samice).

Štiri zdravljene živali (dve vsakega spola) so bile zaklane 2, 4, 7 in 10 dni po uporabi zdravila. Nezdravljene kontrolne živali (po ena vsakega spola) so bile zaklane 2. in 10. dan.

Vzorci tkiva so bili analizirani z analitsko metodo HPLC-MS/MS. Koncentracije ostankov oksiklozanida v jetrih, ledvicah in mišicah so bile pod ustreznimi najvišjimi mejnimi vrednostmi ostankov (MRL, maximum residue limits) 7 dni po uporabi, medtem ko so bili ostanki v maščobi znatno pod mejno vrednostjo ostankov 10 dni po uporabi.

Pred izvedbo statistične analize je odbor CVMP popravil neobdelane koncentracije ostankov oksiklozanida, navedene v študiji, z natančnostjo ene serije namesto natančnosti med dnevi, ki je bila ocenjena v validacijski študiji, ker natančnosti ene serije precej odstopajo od natančnosti med dnevi. Preračunane podatke za maščobe (2, 4 in 7 dni po uporabi zdravila) so analizirali z uporabo statističnega programa EMA (WT 1.4). Potrjene so bile domneve o logaritemski linearnosti, homogenosti varianc in normalnosti ostankov ter izračunana je bila korenica 12,78 dni.

Zato je Odbor menil, da je na podlagi rezultatov te študije mogoče priporočiti varno korenico 13 dni za meso in organe goveda.

Predlagatelji/imetniki dovoljenj za promet niso predložili drugih podatkov o izločanju ostankov za goveje meso in organe.

Izločanje ostankov za meso in organe ovac

Predložena je bila študija o izločanju ostankov pri ovcah za veterinarsko zdravilo „Nilzan Drench Plus“, kombinirano zdravilo, ki vsebuje oksiklozanid (3,1 % m/v) in levamisol (1,5 % m/v). Zdravilo „Nilzan Drench Plus“ je bilo peroralno dajano ovcam v enotnem priporočenem odmerku 15 mg oksiklozanida na kg telesne mase in 7,5 mg levamisola na kg telesne mase. Študija je bila izvedena leta 2000 na šestnajstih zdravljenih živalih (8 samcih in 8 samicah) in kontrolni skupini, sestavljeni iz štirih nezdravljenih živali (2 samca in 2 samice).

Štiri zdravljene živali (dve vsakega spola) so bile zaklane 5, 10, 15 in 21 dni po uporabi zdravila. Nezdravljene kontrolne živali (po ena vsakega spola) so bile zaklane 5. in 21. dan.

Vzorci tkiva so bili analizirani z analitsko metodo HPLC-MS/MS. Koncentracija ostankov oksiklozanida v jetrih, ledvicah, mišicah in maščobi je bila pod ustreznimi mejnimi vrednostmi ostanka 10 dni po uporabi in pod spodnjo mejo določljivosti 15 dni po uporabi.

Koncentracije ostankov v jetrih, ledvicah in mišicah so bile pod mejno vrednostjo ostanka (in mejo določljivosti) tudi 21. dan. Vendar pa so bile v vseh vzorcih maščob iz štirih zdravljenih živali in eni kontrolni živali, žrtvovani na 21. dan, zaznavne ravni oksiklozanida, pri čemer so bile vrednosti višje v vzorcih maščobe iz 5., 10. in 15. dne. Koncentracije oksiklozanida so bile v vzorcih treh od štirih zdravljenih živali nad mejo določljivosti (v eni živali je bila koncentracija nad mejno vrednostjo ostanka za maščobo (20 µg/kg)), prav tako pa je bil tudi vzorec iz ene od kontrolnih živali nad mejno vrednostjo ostankov.

Ostanki na 21. dan se štejejo za osamelce in so bili izključeni iz analize. Ugotovljeno je bilo, da študija s ¹⁴C radioaktivno označenim oksiklozanidom, o kateri so poročali v odstavku 25 evropskega javnega poročila o oceni mejnih vrednosti ostankov (EPMAR) za oksiklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL),¹ kaže, da so bile vse koncentracije skupnih ostankov ¹⁴C-oksiklozanida pod mejno vrednostjo ostankov v štirinajstih dneh in da se po tem niso zvišale. Na podlagi tega in ob upoštevanju, da so bili v študiji s kombiniranim zdravilom „Nilzan Drench Plus“ ostanki izmerjeni tudi pri nezdravljenih kontrolah, se rezultati na 21. dan v študiji „Nilzan Drench Plus“ štejejo za osamelce in so izključeni iz analize.

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

Glede na pomanjkljivosti, ugotovljene v študiji „Nilzan Drench Plus“, zlasti dejstvo, da je bilo uporabljeno kombinirano zdravilo (oksiklozanid in levamisol) namesto monoterapevtskega zdravila Zaniil (oksiklozanid) in da so bili nenormalni rezultati pridobljeni na 21. dan, je za določitev karence primerna uporaba varnostnega faktorja vsaj 30 %. Na podlagi te študije, v kateri so bili 10. dan ostanki v vseh tkivih pod mejno vrednostjo ostankov, in podatki, navedenimi v dokumentu EPMAR odbora CVMP za oksiklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL), kjer so bili skupni ostanki pod mejnimi vrednostmi ostankov v vseh tkivih po 14 dneh, se določi karenc 14 dni.

Karenc 14 dni podpira tudi dejstvo, da lahko enako številko dobimo z ekstrapoliranjem karence, priporočene za govedo, z upoštevanjem razpolovne dobe oksiklozanida v maščobi. V ključni študiji na govedu (navedeni zgoraj) je bilo izračunano, da je ta razpolovni čas približno 1,1 dni. Ker je povečanje odmerka med govedom in ovcami/kozami manj kot dvojno, je treba karenci za goveje meso in organe (13 dni) dodati eno razpolovno dobo (tj. približno 1 dan), da se nadomesti razlika v odmerku. Ugotovljeno je bilo, da ekstrapolacija iz ene glavne živalske vrste na drugo v trenutnih smernicah CVMP ni omenjena, da ni razpoložljive vrstno specifične razpolovne dobe za ovčjo maščobo in da je bila razpolovna doba za govedo izračunana na podlagi omejenega števila podatkovnih točk.

Tako na podlagi študije izločanja ostankov, izvedene s kombiniranim zdravilom „Nilzan Drench Plus“, z upoštevanjem rezultatov izločanja ostankov, predstavljenih v dokumentu EPMAR odbora CVMP za oksiklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL) in karence, priporočene za govedo, ter ocenjene razpolovne dobe v maščobah, se priporoča karenc 14 dni za ovčje meso in organe.

Predlagatelji/imetniki dovoljenj za promet niso predložili drugih podatkov o izločanju ostankov za ovčje meso in organe.

Izločanje ostankov za meso in organe koz

Predlagatelji/imetniki dovoljenj za promet niso predložili podatkov o izločanju ostankov za kozje meso in organe.

V odsotnosti podatkov, specifičnih za živalsko vrsto, je odbor CVMP menil, da priporoči uporabo karence za meso in organe, predlagane za ovce pri kozah, ker je shema odmerjanja (15 mg oksiklozanida na kg telesne mase) enaka pri obeh živalskih vrstah in je farmakokinetika oksiklozanida podobna pri ovčah in kozah, kot je navedeno v odstavku 29 dokumenta EPMAR odbora CVMP za oksiklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL).

Zato se na podlagi farmakokinetičnih podobnosti med ovčami in drugimi prežvekovalci lahko tudi za kozje meso in organe uporablja 14-dnevna karenc, priporočena za ovčje meso in organe. To se šteje za pragmatičen pristop, ustrezen v primeru te napotitve.

Podatki o izločanju ostankov za kravje mleko

Predloženi sta bili dve študiji o izločanju ostankov pri govedu, skladni z dobro laboratorijsko prakso.

Prva študija je bila izvedena leta 2000 z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini „Zaniil Fluke Drench“ z največjim priporočenim odmerkom 105 ml zdravila na žival in v skladu s smernico VICH 48². V študijo je bilo vključenih 25 krav v različnih fazah laktacije z majhno do veliko mlečnostjo. Ostanke v mleku so analizirali z analitsko metodo HPLC-MS/MS pred zdravljenjem in v 12-urnih intervalih do 168 ur po uporabi zdravila. Nobena od krav v skupini s srednjo ali veliko mlečnostjo ni imela vzorcev z ostanki nad mejno vrednostjo ostankov (10 µg/kg).

V skupini z majhno mlečnostjo so imele tri krave od devetih ostanke nad mejno vrednostjo ostankov. Pri teh treh kravah so bile največje vrednosti 11,4, 20,26, 23,2 µg/kg po 24 oz. 48 urah po dajanju,

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](#)

nato so se ravni ostankov znižale pod mejno vrednost ostankov po 6., 7. ali 8. molži po dajanju zdravila, čeprav je imel zadnji vzorec raven 10,09 µg/kg, blizu mejne vrednosti ostankov (10 µg/kg) pri 8. molži po dajanju zdravila.

Nobene od statističnih metod, navedenih v sporočilu odbora CVMP glede priporočil za določanje karence za mleko (EMA/CVMP/473/98)³, ni možno uporabiti, saj niso bile izpolnjene zahteve, opisane v smernici. To se ni spremenilo tudi, ko so bili neobdelani podatki popravljeni, da bi se upoštevali podatki o natančnosti ene serije (za katero je bilo ugotovljeno, da precej odstopa od natančnosti med dnevi). Zato se je upoštevala alternativna metoda v skladu s sporočilom odbora CVMP glede priporočil o pristopu k uskladitvi karenc (EMA/CVMP/036/95)⁴.

Prva časovna točka, pri kateri so bili vsi ostanki v mleku pod mejno vrednostjo ostankov, je bila 108 ur. Odbor CVMP je menil, da ta številka predstavlja najslabši možni scenarij, saj izhaja iz skupine živali, v kateri so bile krave z majhno mlečnostjo, zato dodajanje varnostnega območja ni bilo potrebno. Zato je odbor menil, da bi lahko na podlagi te študije, bila varna karenc za kravje mleko 108 ur (4,5 dni).

Druga študija je bila izvedena leta 2013 z generičnim zdravilom, ki vsebuje oksiklozanid 34 mg/ml (ki se trži pod imeni Chanil 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in Rumenil 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo). Zdravilo so dajali 22 kravam z enkratnim največjim priporočenim volumnom odmerjanja 105 ml zdravila na žival in v skladu s smernico VICH 48. Ostanke v mleku so analizirali z analitsko metodo HPLC-MS/MS pred zdravljenjem in v 12-urnih intervalih do 72 ur po uporabi zdravila. Po zdravljenju so bili ostanki oksiklozanida v mleku pod vsemi mejnimi vrednostmi ostankov pri vseh molžah. Najvišje mejne vrednosti ostankov (2 µg/kg tj. 1/5 mejne vrednosti ostankov) so bile ugotovljene pri eni kravi pri drugi molži.

Nobena od statističnih metod, navedenih v sporočilu odbora CVMP glede priporočil za določanje karence za mleko (EMA/CVMP/473/98), se ni štela za primerno za analizo podatkov, zaradi velikega števila rezultatov s koncentracijami ostankov pod mejo določljivosti. Z uporabo alternativne metode je bilo na podlagi rezultatov te študije možno izpeljati karenc 0 ur, saj so vzorce mleka jemali vsakih 12 ur, in celo v prvi časovni točki so bili ostanki pod mejno vrednostjo ostankov.

Predlagatelji/imetniki dovoljenj za promet niso predložili drugih podatkov o izločanju ostankov za kravje mleko. Čeprav so zdravila za uporabo v veterinarski medicini (referenčno zdravilo Zanil in njegovi generični zdravili Chanil/Rumenil) peroralne suspenzije, biološko enakovredna in bi morala imeti podobne karence, sta študiji o izločanju ostankov privedli do bistveno različnih karenc.

Na podlagi razpoložljivih podatkov o izločanju ostankov je odbor CVMP menil, da so ravni ostankov oksiklozanida višje pri kravah z majhno mlečnostjo in da ima mlečnost večji vpliv na ravni ostankov v mleku kot telesna masa živali. V prvi študiji je bila uporabljena skupina krav z zelo majhno mlečnostjo (od 11 do 14 l/dan), v drugi študiji pa je bila najmanjša mlečnost 16,8 l/dan/žival. Odbor CVMP je sklenil, da je treba za določitev karence upoštevati najslabši scenarij, zato je treba upoštevati ostanke pri živalih z majhno mlečnostjo. Zato je odbor menil, da bi na podlagi razpoložljivih podatkov lahko izpeljali varno karenc za kravje mleko 108 ur (4,5 dni).

Podatki o izločanju ostankov za ovčje in kozje mleko

Predlagatelji/imetniki dovoljenj za promet niso predložili drugih podatkov o izločanju ostankov za ovčje in kozje mleko.

Da bi ohranili razpoložljivost zdravil, je odbor CVMP sprejel pragmatičen pristop in sprejel ekstrapolacijo karence za mleko iz goveda na ovce in koze, kljub dejstvu, da je odmerek za ovce in

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](#)

koze (15 mg oksiklozanida na kg telesne mase) večji od odmerka za govedo (10 mg oksiklozanida na kg telesne mase). V skladu z dokumentom EPMAR odbora CVMP za oksiklozanid (EMEA/MRL/889/03-FINAL) se farmakokinetika in podatki o izločanju ostanka ne razlikujejo bistveno med govedom, ovcami in kozami.

Da bi ublažili negotovost zaradi razlike v odmerjanju med živalskimi vrstami in različno mlečnostjo ter koncentracijami maščobe v mleku ovac in koz v primerjavi s kravami, odbor CVMP priporoča uporabo varnostnega faktorja 1,5 v primerjavi s priporočeno karenco za kravje mleko (108 ur ali 4,5 dni), kar privede do karence 7 dni za mleko ovac in koz.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Odbor CVMP je bil zaprosen, naj pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov za zdravilo Zanil in povezana imena za uporabo v veterinarski medicini ter njegova generična zdravila in priporoči karenco za mleko, meso in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda, ovac in koz.

Ocena koristi

Čeprav učinkovitost zdravil pri govedu, ovcah in kozah v okviru te napotitve ni bila natančno ovrednotena, se šteje, da so ocenjevana zdravila učinkovita pri zdravljenju in obvladovanju fascioleze, ki jo povzročajo odrasli metljaji (*Fasciola* spp.). Priporočeni odmerki so 10 mg oksiklozanida na kg telesne mase za govedo in 15 mg oksiklozanida na kg telesne mase za ovce in koze.

Ocena tveganja

Kakovost, varnost za ciljno živalsko vrsto, varnost uporabnikov, tveganje za okolje in odpornost parazitov proti zdravilu Zanil in povezanimi imeni ter generičnim zdravilom niso bili ocenjeni v tem napotitvenem postopku.

Tveganje, da ravni ostankov presežejo mejne vrednosti ostankov po odobrenih karencah, je bilo ugotovljeno na podlagi podatkov o izločanju ostankov iz mleka, mesa in organov. Če se zdravila dajejo v priporočenih odmerkih, so razpoložljivi podatki podprli:

- karenco za meso in organe goveda 13 dni,
- karenco za kravje mleko 108 ur (4,5 dni),
- karenco za meso in organe ovac in koz 14 dni,
- karenco za ovčje in kozje mleko 7 dni.

Te karence se štejejo kot ustrezne za zagotovitev varnosti potrošnikov.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja

Odbor CVMP je menil, da je treba zaradi zagotovitve varnosti potrošnikov karence za mleko, meso in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda, ovac in koz, spremeniti, kot je predlagano.

Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Po proučitvi razlogov za napotitev in razpoložljivih podatkov je odbor CVMP menil, da je treba zaradi zagotovitve varnosti potrošnikov karence za mleko, meso in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda, ovac in koz, spremeniti, kot je predlagano.

Skupno razmerje med koristmi in tveganjem za zdravilo Zanil in povezana imena za uporabo v veterinarski medicini ter njegova generična zdravila ob upoštevanju priporočenih sprememb informacij o zdravilu (glejte Prilogo III) ostaja pozitivno.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- na podlagi razpoložljivih podatkov o izločanju ostankov je odbor CVMP menil, da je treba karence za mleko, meso in organe, pridobljene iz zdravljenih govedi, ovac in koz, spremeniti zaradi zagotovitve varnosti potrošnikov;
- odbor CVMP je menil, da splošno razmerje med koristmi in tveganjem za zdravila iz te napotitve ostaja pozitivno, pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu;

odbor CVMP je priporočil spremembe dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini za zdravilo Zanil in povezana imena ter njegova generična zdravila (glejte Prilogo I), da se spremenijo povzetki glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo v skladu s priporočenimi spremembami informacij o zdravilu, opredeljenimi v Prilogi III.

Priloga III

Spremembe ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Kadar je bila uporaba pri govedu, ovcah in/ali kozah že odobrena, je treba v zvezi z zadevnimi živalskimi vrstami uporabiti spodnje besedilo:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.11 Karenca

Govedo:

Meso in organi: 13 dni.

Mleko: 108 ur (4,5 dni).

Ovce:

Meso in organi: 14 dni.

Mleko: 7 dni.

Koze:

Meso in organi: 14 dni.

Mleko: 7 dni.

Označevanje:

8. KARENCA

Govedo:

Meso in organi: 13 dni.

Mleko: 108 ur (4,5 dni).

Ovce:

Meso in organi: 14 dni.

Mleko: 7 dni.

Koze:

Meso in organi: 14 dni.

Mleko: 7 dni.

Navodilo za uporabo:

10. KARENCA

Govedo:

Meso in organi: 13 dni.

Mleko: 108 ur (4,5 dni).

Ovce:

Meso in organi: 14 dni.

Mleko: 7 dni.

Koze:

Meso in organi: 14 dni.

Mleko: 7 dni.