

Bilaga I

Förteckning över namn, läkemedelsform, de veterinärmedicinska läkemedlens styrkor, djurart, administreringsväg, sökande / innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Österrike	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral
Belgien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Zanil	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral
Belgien	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Belgien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Niltrem	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral
Bulgarien	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	DOUVISTOME ДОВИСТОМ	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får, getter	Oral
Bulgarien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral
Bulgarien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Kroatien	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/mL, suspensija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Danmark	Merial Post box 7123 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Frankrike	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	ZANIL SUSPENSION	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Frankrike	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	DOUVISTOME	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Frankrike	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Frankrike	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUVALE POUR BOVINS	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral
Tyskland	Merial GmbH Am Söldnermoos 6 85399 Hallbergmoos Germany	Distocur	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Ungern	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral
Irland	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Zanil Fluke Drench	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Irland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral
Irland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral
Irland	Merial SAS, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Italien	Merial Italia S.p.A. Viale Luigi Bodio, 37/b 20158 Milano Italy	DISTOCUR	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Italien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Norge	Merial Norden A/S Slotsmarken 13 Horsholm 2970 Denmark	Distocur	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Polen	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Portugal	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Rumänien	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Douvistome	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Slovenien	MERIAL SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Slovenien	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke Drench 34 mg/ml peroralna suspension za govedo in ovce	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Spanien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Spanien	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	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Nederländerna	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral
Nederländerna	Merial SAS 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Distocur 34 mg/ml	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Nederländerna	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry, Co. Down BT35 6JP Northern Ireland	Oxyfluke 34 mg/ml	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Storbritannien	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Storbritannien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. Loughrea Co. Galway Ireland	Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Storbritannien	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	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral
Storbritannien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea Co. Galway Ireland	Rumenil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Oxyklozanid	34 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatur	Oral
Storbritannien	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	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Zanil och associerade namn samt generiska produkter av dessa (se bilaga I)

1. Inledning

Det veterinärmedicinska läkemedlet Zanil och associerade namn samt generiska produkter av dessa är orala suspensioner som innehåller 34 mg oxyklozanid per ml. Oxyklozanid är ett salicylanilid avmaskningsmedel som används för att behandla fasciolos hos nötkreatur, får och getter samt för eliminering av gravida bandmasksegment (*Moniezia* spp).

Fasciola hepatica (gångse benämning: leverflundra) är sjukdomsfaktorn bakom fasciolos, en av de ekonomiskt viktigaste masksjukdomarna hos boskap i hela världen. Både flundrelarver och vuxna flundror är skadliga för djurslagen. Leverflundra kontrolleras främst genom behandling med veterinärmedicinska läkemedel som innehåller flukicidala substanser, i kombination med lämpliga djurhållningsåtgärder (t.ex. att inte låta djuren beta på lågt liggande betesmarker eller fuktiga betesmarker nära dammar och bäckar).

För boskap är den rekommenderade dosen 10 mg oxyklozanid per kg kroppsvikt (motsvarar 3 ml produkt per 10 kg kroppsvikt) med en högsta dos på 3,5 g oxyklozanid per djur (motsvarar 105 ml produkt per djur). För får och getter är den rekommenderade dosen 15 mg oxyklozanid per kg kroppsvikt (motsvarar 4,4 ml produkt per 10 kg kroppsvikt) med en högsta dos på 0,68 g oxyklozanid per djur (motsvarar 20 ml produkt per djur).

Det europeiska referensläkemedlet är Zanil, som varit godkänt i årtionden i flera medlemsstater i Europeiska unionen. Frankrike noterade att det för Zanil, dess associerade namn samt generiska produkter av dessa i medlemsstater i EU/EES har fastställts olika karenstider för mjölk, kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur och får. Till exempel varierar de godkända karenstiderna mellan 10 och 28 dagar för kött och slaktbiprodukter från nötkreatur, mellan 0 och 108 timmar för mjölk från nötkreatur, mellan 14 och 28 dagar för kött och slaktbiprodukter från får och 7 dagar för mjölk från får som faller inom ramen för "använd inte i får som producerar mjölk för mänsklig förtäring". För getter är karenstiden 14 dagar för kött och slaktbiprodukter, och noll dagar för mjölk.

Med tanke på att Zanil administreras oralt och förutsatt att bioekvivalensen mellan Zanil och dess generiska produkter accepteras, ansåg Frankrike att det i kundsäkerhetssyfte behövde granskas huruvida karenstiderna för nötkreatur, får och getter var tillräckliga, och hänsköt frågan till kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP).

Den 1 september 2016 inledde därför Frankrike ett förfarande enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för det veterinärmedicinska läkemedlet Zanil, dess associerade namn samt generiska produkter av dessa. CVMP ombads att gå igenom all tillgänglig data om nedbrytning av rests substanser och rekommendera karenstider för mjölk, kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur, får och getter.

2. Diskussion om tillgänglig data

Nedbrytning av rests substanser i kött och slaktbiprodukter från nötkreatur

En studie om nedbrytning av rests substanser i nötkreatur som följde riktlinjerna för god laboratoriesed inlämnades, vilken hade utförts med det veterinärmedicinska läkemedlet "Zanil Fluke Drench" vid rekommenderad dos (10 mg oxyklozanid per kg kroppsvikt). Studien utfördes år 2000 med 16

behandlade djur (åtta hanar och åtta honor) och en kontrollgrupp bestående av fyra obehandlade djur per grupp (två hanar och två honor).

Fyra behandlade djur (två av varje kön) slaktades dag 2, 4, 7 och 10 efter administreringen. De obehandlade kontrolldjuren (ett av varje kön) slaktades efter 2 respektive 10 dagar.

Vävnadsprover analyserades med analysmetoden HPLC-MS/MS. Koncentrationen av oxyklozanidrester i lever, njurar och muskler låg under respektive gränsvärde för högsta tillåtna resthalter (MRL) vid dag 7 efter administreringen, medan rester i fettvävnaden låg långt under gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder vid dag 10 efter administreringen.

Innan den statistiska analysen utfördes korrigerade CVMP de råa resthalterna av oxyklozanid som rapporterades i studien med enkelsatsnoggrannhet i stället för mellandagsnoggrannheten som utvärderades i valideringsstudien då dessa enkelsatsnoggrannheter avvek betydligt från mellandagsnoggrannheten. Omberäknad fettvävnadsdata (vid dag 2, 4 och 7 efter administreringen) analyserades med statistikprogrammet EMA (WT 1.4). Antaganden om logglinjäritet, varianshomogenitet och restnormalitet bekräftades och en karenstid på 12,78 dagar beräknades.

Baserat på resultaten av denna studie ansåg därför kommittén att en säker karenstid på 13 dagar för kött och slaktbiprodukter från nötkreatur kan rekommenderas.

Ingen annan data om nedbrytning av rester i kött och slaktbiprodukter från nötkreatur tillhandahölls av de sökande/innehavarna av godkännande för försäljning.

Nedbrytning av restsubstanser i kött och slaktbiprodukter från får

En studie som gjorts i enlighet med god laboratoriesed om nedbrytning av rester i får inlämnades, vilken hade utförts med det veterinärmedicinska läkemedlet "Nilzan Drench Plus", som är en kombinationsprodukt innehållande oxyklozanid (3,1 procent vikt/volym) och levamisol (1,5 procent vikt/volym). Produkten "Nilzan Drench Plus" administrerades oralt till får i den rekommenderade enkeldosen på 15 mg oxyklozanid per kg kroppsvikt och 7,5 mg levamisol per kg kroppsvikt. Studien utfördes år 2000 med 16 behandlade djur (åtta hanar och åtta honor) och en kontrollgrupp bestående av fyra obehandlade djur (två hanar och två honor).

Fyra behandlade djur (två av varje kön) slaktades dag 5, 10, 15 och 21 efter administreringen. De obehandlade kontrolldjuren (ett av varje kön) slaktades efter 5 respektive 21 dagar.

Vävnadsprover analyserades med analysmetoden HPLC-MS/MS. Koncentrationen av oxyklozanidrester i lever, njurar, muskler och fettvävnad låg under respektive gränsvärde för högsta tillåtna restmängder och det nedre kvantifieringsgränsvärdet vid dag 10 och 15 efter administreringen.

Resthalterna låg även under gränsvärdena för högsta tillåtna restmängder (och kvantifieringsgränsvärdet) i lever, njurar och muskler vid dag 21. Dock innehöll alla fettvävnadsprover från de fyra behandlade djuren och ett av kontrolldjuren som slaktades på dag 21 detekterbara halter av oxyklozanid, med högre värden än fettvävnadsproverna från dag 5, 10 och 15. Prover från tre av fyra behandlade djur låg ovanför kvantifieringsgränsvärdet (varav en låg över gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder för fettvävnad (20 µg/kg)), och provet från ett av kontrolldjuren låg också över gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder.

Resthalterna på dag 21 ansågs vara avvikande och exkluderades från analysen. Det noterades att en ¹⁴C-oxyklozanidstudie med radioaktiva spårämnen som rapporterades under punkt 25 i CVMP European Public MRL Assessment Report (EPMAR) för oxyklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL)¹ indikerar att alla totala rester av ¹⁴C-oxyklozanid låg under gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder vid dag 14 och att de inte ökade därefter. Baserat på detta och med tanke på att det även i studien

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

med kombinationsprodukten "Nilzan Drench Plus" uppmättes rester i de obehandlade kontrolldjuren, ansågs resultaten i studien med "Nilzan Drench Plus" vid dag 21 vara avvikande och exkluderades från analysen.

Med hänsyn till bristerna som noterades i studien med "Nilzan Drench Plus", nämligen att produkten som användes var en kombinationsprodukt (oxyklozanid och levamisol) i stället för enkelprodukten Zaniil (oxyklozanid) och att onormala resultat erhöles vid dag 21, ansågs en säkerhetsfaktor på 30 procent vara lämplig för beräkningen av karenstiden. Baserat på denna studie, i vilken rester i alla vävnader låg under gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder vid dag 10, och på de data som rapporterades i CVMP EPMAR för oxyklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL), där de totala resterna låg under gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder i alla vävnader vid dag 14, behölls karenstiden på 14 dagar.

En karenstid på 14 dagar fick även stöd av det faktum att samma siffra nås genom att extrapolera den rekommenderade karenstiden för nötkreatur och halveringstiden av oxyklozanid i fettvävnad. Denna halveringstid beräknades till cirka 1,1 dagar baserad på huvudstudien av nötkreatur (som nämnts ovan). Eftersom dosökningen mellan nötkreatur och får/getter är mindre än dubbel bör en halveringstid (dvs. cirka 1 dag) adderas till karenperioden för kött och slaktbiprodukter från nötkreatur (13 dagar) för att kompensera för doskillnaden. Det konstaterades att extrapoleringen från en större art till en annan inte diskuterades i de nuvarande CVMP-riktlinjerna, att inga artspecifika halveringstider för fettvävnad i får finns tillgängliga samt att halveringstiden i fettvävnad i nötkreatur beräknades baserat på ett begränsat antal datapunkter.

Sammanfattningsvis, baserat på studien om nedbrytning av rester med kombinationsprodukten "Nilzan Drench Plus", med hänsyn till restnedbrytningsresultaten som presenterades i CVMP EPMSR för oxyklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL) och med hänsyn till den rekommenderade karenstiden för nötkreatur och den uppskattade halveringstiden i fettvävnad, rekommenderas en karenstid på 14 dagar för kött och slaktbiprodukter från får.

Inga andra uppgifter om nedbrytning av rester i kött och slaktbiprodukter från får tillhandahölls av de sökande/innehavarna av godkännande för försäljning.

Nedbrytning av rests substanser i kött och slaktbiprodukter från get

Inga uppgifter om nedbrytning av rester i kött och slaktbiprodukter från get tillhandahölls av de sökande/innehavarna av godkännande för försäljning.

Med tanke på avsaknaden av artspecifika uppgifter kom CVMP fram till att rekommendera den föreslagna karenperioden för kött och slaktbiprodukter från får eftersom dosen (15 mg oxyklozanid per kg kroppsvikt) är densamma för båda arterna och som rapporterats under punkt 29 i CVMP EPMAR för oxyklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL) anses oxyklozanid ha liknande farmakokinetik i får och get.

Baserat på de farmakokinetiska likheterna mellan får och andra idisslare kan därför den rekommenderade karenstiden på 14 dagar för kött och slaktbiprodukter från får även tillämpas på kött och slaktbiprodukter från get. Detta anses vara en pragmatisk lösning som är lämplig för denna hänskjutning.

Nedbrytning av rests substanser i mjölk från nötkreatur

Två studier av restnedbrytning i nötkreatur som gjorts i enlighet med god laboratoriesed (GLP) inlämnades.

Den första studien utfördes år 2000 med det veterinärmedicinska läkemedlet "Zaniil Fluke Drench" med den högsta rekommenderade enkeldosen på 105 ml produkt per djur och i enlighet med VICH-riktlinje

48². De 25 kor som ingick i studien var i olika stadier av laktation med allt från låg till hög mjölkproduktion. Mjölkrester analyserades med en HPLC-MS/MS-analysmetod innan behandlingen, och med intervaller på 12 timmar upp till 168 timmar efter administreringen. Inga av korna i gruppen med medelhög eller hög mjölkproduktion påvisade resthalter över gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder (10 µg/kg).

I gruppen med låg mjölkproduktion hade tre av nio kor resthalter som låg över gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder. Hos dessa tre kor var de högsta halterna 11,4 µg/kg, 20,26 µg/kg och 23,2 µg/kg vid 24 och 48 timmar efter administreringen och resthalterna understeg gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder vid den sjätte, sjunde eller åttonde mjölkningen efter administreringen, även om det sista provet uppvisade en nivå på 10,09 µg/kg, vilket var nära gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder (10 µg/kg), vid den åttonde mjölkningen efter administreringen.

Ingen av de statistiska metoderna som nämns i CVMP:s riktlinje för fastställandet av karenstiden för mjölk (EMA/CVMP/473/98)³ kunde användas då kraven som beskrivs i riktlinjen inte uppfylldes. Så var även fallet när rådata korrigerades för att ta hänsyn till enkelsatsnoggrannhetsdata (vilka har påvisat en betydande avvikelse från noggrannheten i mellandagsdata). Därmed följdes den alternativa metoden enligt CVMP:s riktlinjer om harmonisering av karenstider (EMA/CVMP/036/95)⁴.

Den första tidpunkten då alla rester i mjölk understeg gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder var vid timme 108. CVMP ansåg att denna siffra motsvarar sämsta möjliga förhållanden, då den härleddes från en djurgrupp som inkluderade kor med låg mjölkproduktion, vilket innebär att en periodförlängning av säkerhetsskäl inte var nödvändig. Baserat på denna studie ansåg CVMP därmed att en säker karenstid på 108 timmar (4,5 dygn) kan härledas för mjölk från nötkreatur.

Den andra studien utfördes år 2013 med en generisk produkt innehållande 34 mg oxyklozanid per ml (marknadsförd under namnen Chanil 34 mg/ml oral suspension för nötkreatur och Rumenil 34 mg/ml oral suspension för nötkreatur). Produkten administrerades till 22 kor med den högsta rekommenderade enkeldosen på 105 ml av produkten per djur i enlighet med VICH-riktlinje 48. Resterna i mjölken analyserades med en HPLC-MS/MS-analysmetod innan behandlingen påbörjades och sedan med 12-timmarsintervaller upp till 72 timmar efter administreringen. Efter behandlingen understeg resterna av oxyklozanid i mjölken gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder vid alla mjölkningar. De högsta resthalterna (2 µg/kg, dvs. en femtedel av gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder) observerades i en ko vid den andra mjölkningen.

Ingen av de statistiska metoderna som beskrevs i CVMP:s riktlinjer för fastställandet av karenstider för mjölk (EMA/CVMP/473/98) ansågs lämpliga för att analysera dessa uppgifter på grund av det stora antalet restkoncentrationer som understeg kvantifieringsgränsen. Med den alternativa metoden kunde en karenstid på noll timmar härledas baserat på resultaten av denna studie, då mjölkprover togs var tolfte timme, och redan vid den första tidpunkten understeg resthalterna gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder.

Ingen annan data om nedbrytning av rester i mjölk från nötkreatur tillhandahölls av de sökande/innehavarna av godkännande för försäljning. Trots att dessa veterinärmedicinska läkemedel (referensläkemedlet Zanil och de generiska produkterna Chanil/Rumenil) är orala suspensioner, bioekvivalenta och bör ha liknande karenstider, ledde de två restnedbrytningsstudierna till karenstider som skilde sig åt betydligt.

Baserat på tillgänglig nedbrytningsdata ansåg CVMP att resthalterna av oxyklozanid är högre i kor med låg mjölkproduktion samt att den dagliga mjölkproduktionen har större effekt på resthalterna i mjölken

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](#)

än djurens kroppsvikt. I den första studien användes en grupp kor med mycket låg mjölkproduktion (11–14 liter/dag), medan den lägsta mjölkproduktionen i den andra studien var 16,8 liter/dag per djur. CVMP ansåg att fastställandet av karenstiden behövde ta hänsyn till sämsta möjliga förhållanden, dvs. att hänsyn bör tas till resthalterna i djur med låg produktion. Baserat på tillgängliga data ansåg därför kommittén att en säker karenstid på 108 timmar (4,5 dagar) för mjölk från nötkreatur kan härledas.

Nedbrytning av restsubstanser i får- och getmjölk

Inga uppgifter om nedbrytning av rester i får- och getmjölk tillhandahölls av de sökande/innehavarna av godkännande för försäljning.

För att bevara produkttillgängligheten intog CVMP en pragmatisk ställning och accepterade att karenstiden för mjölk extrapolerades från nötkreatur till får och get, trots det faktum att dosen för får och get (15 mg oxyklozanid per kg kroppsvikt) är högre än för nötkreatur (10 mg oxyklozanid per kg kroppsvikt). Enligt CVMP EPMAR för oxyklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL) finns det ingen betydande skillnad i data om farmakokinetik och restnedbrytning mellan nötkreatur, får och get.

För att begränsa osäkerheten i skillnaden av dos mellan arter samt skillnaden i mjölkproduktion och fettkoncentration i mjölk från får och get jämfört med nötkreatur, rekommenderar CVMP att en säkerhetsfaktor på 1,5 används jämfört med den rekommenderade karenstiden för mjölk från nötkreatur (108 timmar eller 4,5 dagar) vilket ger en karenstid på 7 dagar för får- och getmjölk.

3. Bedömning av nytta-risk-förhållandet

Inledning

CVMP ombads granska all tillgänglig data om restnedbrytning för det veterinärmedicinska läkemedlet Zanil och associerade namn samt generiska produkter av dessa, för att rekommendera karenstider för mjölk, kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur, får och getter.

Nyttobedömning

Effekten av produkterna hos nötkreatur, får och get har inte utvärderats specifikt som en del av denna hänskjutning. De utvärderade produkterna anses dock vara effektiva för att behandla och kontrollera fasciolos som orsakas av vuxna flundror (*Fasciola* spp.). De rekommenderade doserna är 10 mg oxyklozanid per kg kroppsvikt för nötkreatur och 15 mg oxyklozanid per kg kroppsvikt för får och get.

Riskbedömning

Kvalitet, måldjurets säkerhet, användarsäkerhet, miljörisker och parasitresistens för Zanil, dess associerade namn samt generiska produkter av dessa har inte utvärderats som en del av detta hänskjutningsförfarande.

En risk för resthalter som överskrider gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder efter vissa av de godkända karenstiderna har identifierats, baserat på tillhandahållna uppgifter om nedbrytning i mjölk, kött och slaktbiprodukter. Förutsatt att produkterna administreras i de rekommenderade doserna ger tillgängliga uppgifter stöd för följande:

- En karenstid på 13 dagar för kött och slaktbiprodukter från nötkreatur.
- En karenstid på 108 timmar (4,5 dagar) för mjölk från nötkreatur.
- En karenstid på 14 dagar för kött och slaktbiprodukter från får och get.
- En karenstid på 7 dagar för får- och getmjölk.

Dessa karenstider anses vara tillräckliga för att säkerställa konsumenternas säkerhet.

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

CVMP anser att karenstiderna för mjölk, kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur, får och getter bör ändras enligt detta förslag för att säkerställa konsumenternas säkerhet.

Bedömning och slutsatser om nytta-risk-förhållandet

Med hänsyn till skälen för hänskjutningen och tillgänglig data anser CVMP att karenstiderna för mjölk, kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur, får och getter bör ändras som rekommenderat för att säkerställa konsumenternas säkerhet.

Det totala nytta-risk-förhållandet för den veterinärmedicinska produkten Zanil och associerade namn samt generiska produkter av dessa förblir därmed positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna i produktinformationen görs (se bilaga III).

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- Baserat på tillgängliga uppgifter om nedbrytning ansåg CVMP att karenstiderna för mjölk, kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur, får och getter bör ändras som rekommenderat för att säkerställa konsumenternas säkerhet.
- CVMP ansåg att det totala nytta-risk-förhållandet för produkterna som omfattas av detta förfarande fortfarande är positivt, förutsatt att ändringar införs i produktinformationen.

CVMP har rekommenderat ändringar av godkännandet för försäljning för de veterinärmedicinska läkemedlen Zanil och associerade namn samt generiska produkter av dessa (se bilaga I), så att produktresuméerna, märkningarna och bipacksedlarna överensstämmer med de rekommenderade ändringarna av produktinformationen som beskrivs i bilaga III.

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktresumé, märkning och bipacksedel

I de fall där nötkreatur, får och/eller getter redan godkänts som måldjur ska nedanstående ordalydelse användas för de relevanta arterna:

Produktresumé

4.11 Karenstider

Nötkreatur:

Kött och slaktbiprodukter: 13 dagar.

Mjölk: 108 timmar (4,5 dagar).

Får:

Kött och slaktbiprodukter: 14 dagar.

Mjölk: 7 dagar.

Getter:

Kött och slaktbiprodukter: 14 dagar.

Mjölk: 7 dagar.

Märkning:

8. KARENSTID

Nötkreatur:

Kött och slaktbiprodukter: 13 dagar.

Mjölk: 108 timmar (4,5 dagar).

Får:

Kött och slaktbiprodukter: 14 dagar.

Mjölk: 7 dagar.

Getter:

Kött och slaktbiprodukter: 14 dagar.

Mjölk: 7 dagar.

Bipacksedel:

10. KARENSTID

Nötkreatur:

Kött och slaktbiprodukter: 13 dagar.

Mjölk: 108 timmar (4,5 dagar).

Får:

Kött och slaktbiprodukter: 14 dagar.

Mjölk: 7 dagar.

Getter:

Kött och slaktbiprodukter: 14 dagar.

Mjölk: 7 dagar.