

## **Prilog I.**

**Popis naziva, farmaceutskog oblika, jačine veterinarsko-medicinskih proizvoda, životinjskih vrsta, putova primjene, podnositelja zahtjeva / nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet u državama članicama**

| <b>Država<br/>članica EU-<br/>a/EGP-a</b> | <b>Podnositelj<br/>zahtjeva / nositelj odobrenja<br/>za stavljanje VMP-a u<br/>promet</b>   | <b>Naziv</b>                                   | <b>Međunarodno<br/>nezaštićeno ime</b> | <b>Jačina</b> | <b>Farmaceutski<br/>oblik</b> | <b>Vrsta<br/>životinje</b> | <b>Put<br/>primjene</b> |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Austrija                                  | Chanelle Pharmaceuticals<br>Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland         | Chanil 34 mg/ml Oral<br>Suspension for Cattle  | Oksiklozanid                           | 34 mg/ml      | Oralna<br>suspenzija          | Goveda                     | Peroralno               |
| Belgija                                   | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstraat 35<br>5831 AN Boxmeer<br>The Netherlands | Zanil                                          | Oksiklozanid                           | 34 mg/ml      | Oralna<br>suspenzija          | Goveda                     | Peroralno               |
| Belgija                                   | Merial SAS<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                | Distocur                                       | Oksiklozanid                           | 34 mg/ml      | Oralna<br>suspenzija          | Goveda,<br>ovce            | Peroralno               |
| Belgija                                   | Chanelle Pharmaceuticals<br>Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland         | Niltrem                                        | Oksiklozanid                           | 34 mg/ml      | Oralna<br>suspenzija          | Goveda                     | Peroralno               |
| Bugarska                                  | Ceva Sante Animale<br>10 Avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne Cedex<br>France         | DOUVISTOME<br>ДОВИСТОМ                         | Oksiklozanid                           | 34 mg/ml      | Oralna<br>suspenzija          | Goveda,<br>ovce, koze      | Peroralno               |
| Bugarska                                  | Chanelle Pharmaceuticals<br>Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland         | Chanil 34 mg/ml Oral<br>Suspension for cattle  | Oksiklozanid                           | 34 mg/ml      | Oralna<br>suspenzija          | Goveda                     | Peroralno               |
| Bugarska                                  | Chanelle Pharmaceuticals<br>Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland         | Rumenil 34 mg/ml Oral<br>Suspension for cattle | Oksiklozanid                           | 34 mg/ml      | Oralna<br>suspenzija          | Goveda                     | Peroralno               |

| <b>Država članica EU-a / EGP-a</b> | <b>Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet</b>             | <b>Naziv</b>                                                          | <b>Međunarodno nezaštićeno ime</b> | <b>Jačina</b> | <b>Farmaceutski oblik</b> | <b>Vrsta životinje</b> | <b>Put primjene</b> |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------|---------------------------|------------------------|---------------------|
| Hrvatska                           | Merial SAS<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                              | DISTOCUR 34 mg/mL, suspenzija za peroralnu primjenu, za goveda i ovce | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Danska                             | Merial<br>Post box 7123<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                 | Distocur                                                              | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Francuska                          | Intervet<br>Rue Olivier de Serres<br>Angers Technopole<br>49071 Beaucouze Cedex<br>France | ZANIL SUSPENSION                                                      | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Francuska                          | Ceva Sante Animale<br>10 Avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France             | DOUVISTOME                                                            | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Francuska                          | Merial<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                  | DISTOCUR                                                              | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Francuska                          | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland          | CHANIL 34 MG/ML SUSPENSION BUvable POUR BOVINS                        | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda                 | Peroralno           |
| Njemačka                           | Merial GmbH<br>Am Söldnermoos 6<br>85399 Hallbergmoos<br>Germany                          | Distocur                                                              | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |

| <b>Država članica EU-a / EGP-a</b> | <b>Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet</b>                        | <b>Naziv</b>                                | <b>Međunarodno nezaštićeno ime</b> | <b>Jačina</b> | <b>Farmaceutski oblik</b> | <b>Vrsta životinje</b> | <b>Put primjene</b> |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|---------------|---------------------------|------------------------|---------------------|
| Mađarska                           | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                     | Rumenil                                     | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda                 | Peroralno           |
| Irska                              | Intervet Ireland Ltd.<br>Magna Drive<br>Magna Business Park<br>Citywest Road<br>Dublin 24<br>Ireland | Zanil Fluke Drench                          | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Irska                              | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                     | Chanil 34 mg/ml oral suspension for cattle  | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda                 | Peroralno           |
| Irska                              | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                     | Rumenil 34 mg/ml oral suspension for cattle | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda                 | Peroralno           |
| Irska                              | Merial SAS,<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                        | DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension           | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Italija                            | Merial Italia S.p.A.<br>Viale Luigi Bodio, 37/b<br>20158 Milano<br>Italy                             | DISTOCUR                                    | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Italija                            | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                     | RUMENIL 34 mg/ml oral suspension for cattle | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda                 | Peroralno           |

| <b>Država članica EU-a / EGP-a</b> | <b>Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet</b>                                      | <b>Naziv</b>                                                    | <b>Međunarodno nezaštićeno ime</b> | <b>Jačina</b> | <b>Farmaceutski oblik</b> | <b>Vrsta životinje</b> | <b>Put primjene</b> |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------|---------------------------|------------------------|---------------------|
| Norveška                           | Merial Norden A/S<br>Slotsmarken 13<br>Horsholm 2970<br>Denmark                                                    | Distocur                                                        | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Poljska                            | Merial SAS<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                                       | Distocur                                                        | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Portugal                           | Merial SAS<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                                       | DISTOCUR 34 mg/ml Oral suspension                               | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Rumunjska                          | Ceva Sante Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France                                      | Douvistome                                                      | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Slovenija                          | MERIAL SAS<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                                       | Distocur 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce        | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Slovenija                          | Norbrook Laboratories Limited<br>Station Works<br>Camlough Road<br>Newry, Co. Down<br>BT35 6JP<br>Northern Ireland | Oxyfluke Drench 34 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Španjolska                         | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                                   | Rumenil 34 mg/ml suspensión oral para bovino                    | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda                 | Peroralno           |

| <b>Država članica EU-a / EGP-a</b> | <b>Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet</b>                                      | <b>Naziv</b>                                                 | <b>Međunarodno nezaštićeno ime</b> | <b>Jačina</b> | <b>Farmaceutski oblik</b> | <b>Vrsta životinje</b> | <b>Put primjene</b> |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------|---------------------------|------------------------|---------------------|
| Španjolska                         | Norbrook Laboratories Limited<br>Station Works<br>Camlough Road<br>Newry, Co. Down<br>BT35 6JP<br>Northern Ireland | Oxyfluke drench 34 mg/ml suspensión oral para bovino y ovino | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Nizozemska                         | Chanelle Pharmaceuticals<br>Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                                | Chanil 34 mg/ml                                              | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda                 | Peroralno           |
| Nizozemska                         | Merial SAS<br>29 avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                                       | Distocur 34 mg/ml                                            | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Nizozemska                         | Norbrook Laboratories Limited<br>Station Works<br>Camlough Road<br>Newry, Co. Down<br>BT35 6JP<br>Northern Ireland | Oxyfluke 34 mg/ml                                            | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Ujedinjena Kraljevina              | Intervet UK Ltd<br>Walton Manor<br>Walton<br>Milton Keynes MK7 7AJ<br>United Kingdom                               | Zanil Fluke Drench 34 mg/ml Oral Suspension                  | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda, ovce           | Peroralno           |
| Ujedinjena Kraljevina              | Chanelle Pharmaceuticals<br>Manufacturing Ltd.<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                                | Chanil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle                   | Oksiklozanid                       | 34 mg/ml      | Oralna suspenzija         | Goveda                 | Peroralno           |

| <b>Država<br/>članica EU-<br/>a / EGP-a</b> | <b>Podnositelj<br/>zahtjeva / nositelj odobrenja<br/>za stavljanje VMP-a u<br/>promet</b>                                           | <b>Naziv</b>                                                        | <b>Međunarodno<br/>nezaštićeno ime</b> | <b>Jačina</b> | <b>Farmaceutski<br/>oblik</b> | <b>Vrsta<br/>životinje</b> | <b>Put<br/>primjene</b> |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Ujedinjena<br>Kraljevina                    | Merial Animal Health Limited,<br>PO Box 327<br>Sandringham House Harlow<br>Business Park Harlow<br>Essex CM19 5TG<br>United Kingdom | Distocur 34 mg/ml Oral<br>Suspension for cattle and<br>sheep        | Oksiklozanid                           | 34 mg/ml      | Oralna<br>suspenzija          | Goveda,<br>ovce            | Peroralno               |
| Ujedinjena<br>Kraljevina                    | Chanelle Pharmaceuticals<br>Manufacturing Ltd<br>Loughrea<br>Co. Galway<br>Ireland                                                  | Rumenil 34 mg/ml Oral<br>Suspension for Cattle                      | Oksiklozanid                           | 34 mg/ml      | Oralna<br>suspenzija          | Goveda                     | Peroralno               |
| Ujedinjena<br>Kraljevina                    | Norbrook Laboratories Limited<br>Station Works<br>Camlough Road<br>Newry, Co. Down<br>BT35 6JP<br>Northern Ireland                  | Oxyfluke Drench 34<br>mg/ml Oral Suspension<br>for Cattle and Sheep | Oksiklozanid                           | 34 mg/ml      | Oralna<br>suspenzija          | Goveda,<br>ovce            | Peroralno               |

## **Prilog II.**

### **Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a, označivanja i upute o VMP-u**

# Cjelokupni sažetak znanstvene ocjene veterinarsko-medicinskog proizvoda Zanil i pridruženih imena (vidi Prilog I.)

## 1. Uvod

Veterinarsko-medicinski proizvod Zanil i pridružena imena te njegovi generički lijekovi oralne su suspenzije koje sadržavaju 34 mg oksiklozanida po ml. Oksiklozanid je antihelmintik salicilanilid koji se koristi za liječenje fascioleze kod goveda, ovaca i koza, kao i za uklanjanje gravidnih članaka trakavica (*Moniezia* spp).

*Fasciola hepatica* (uobičajeni naziv: veliki metilj) uzročnik je fascioleze, jedne od ekonomski najvažnijih bolesti crijevnih parazita u stoke diljem svijeta. I zreli i nezreli metilji štetni su za ciljane vrste. Kontrola velikih metilja postiže se prvenstveno liječenjem veterinarsko-medicinskim proizvodima koji sadržavaju flukicidalna sredstva, a pomaže joj i primjena odgovarajućih mjera uzgoja (npr. izbjegavanje ispaše na niskim pašnjacima ili mokrim pašnjacima blizu jezera i rijeka).

Preporučena doza za stoku je 10 mg oksiklozanida po kg tjelesne mase (ekvivalentno 3 ml proizvoda po 10 kg tjelesne mase), pri čemu je maksimalna doza 3,5 g oksiklozanida po životinji (ekvivalentno 105 ml proizvoda po životinji). Preporučena doza za ovce i koze je 15 mg oksiklozanida po kg tjelesne mase (ekvivalentno 4,4 ml proizvoda po 10 kg tjelesne mase), pri čemu je maksimalna doza 0,68 g oksiklozanida po životinji (ekvivalentno 20 ml proizvoda po životinji).

Europski referentni proizvod je Zanil koji već desetljećima ima odobrenje za stavljanje u promet u nekoliko država članica Europske unije. Francuska je napomenula da su države članice diljem EU-a/EGP-a uspostavile različita razdoblja karenije za mlijeko, meso i iznutrice nastalo od liječenih goveda i ovaca za Zanil i pridružena imena te njihove generičke proizvode. Na primjer, za meso i iznutrice goveda odobreno razdoblje karenije bilo je od 10 do 28 dana, za mlijeko goveda od nula do 108 sati; za meso i iznutrice ovaca od 14 do 28 dana; za ovčje mlijeko od „ne koristiti u ovaca koje proizvode mlijeko za ljudsku potrošnju” do 7 dana. Kod koza karenija za meso i iznutrice iznosi 14 dana, a karenija za mlijeko iznosi nula dana.

Uzimajući u obzir da se Zanil primjenjuje peroralno i pod pretpostavkom da je bioekvivalentnost između Zanila i njegovih generičkih lijekova prihvaćena, Francuska je smatrala da radi sigurnosti potrošača važno pregledati prikladnost karenije za goveda, ovaca i koza te je uputila predmet Odboru za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP).

Stoga je 1. rujna 2016. Francuska pokrenula postupak u okviru članka 35. Direktive 2001/82/EZ za veterinarsko-medicinski proizvod Zanil i pridružena imena te njegove generičke lijekove. Od CVMP-a je zatraženo da pregleda sve dostupne podatke o izlučivanju rezidua i preporuči razdoblja karenije za mlijeko, meso i iznutrice dobivene od liječenih goveda, ovaca i koza.

## 2. Rasprava o dostupnim podacima

### Izlučivanje rezidua u mesu i iznutricama goveda

Dostavljeno je ispitivanje o izlučivanju rezidua u goveda u skladu s dobrom laboratorijskom praksom u kojem je korišten veterinarsko-medicinski proizvod „Zanil Fluke Drench” pri preporučenoj dozi (10 mg oksiklozanida po kg tjelesne mase). Ispitivanje je provedeno 2000. godine na šesnaest liječenih životinja (8 mužjaka i 8 ženki) i kontrolnoj skupini koja se sastojala od četiri neliječene životinje po skupini (dva mužjaka i dvije ženke).

Četiri liječene životinje (po dvije svakog spola) zaklane su 2., 4., 7. i 10. dana nakon primjene. Neliječene životinje iz kontrolne skupine (po jedna svakog spola) zaklane su 2. i 10. dana.

Uzorci tkiva analizirani su pomoću analitičke metode HPLC-MS/MS. Koncentracija rezidua oksiklozanida u jetri, bubrezima i mišićima bila je ispod odgovarajuće najveće dopuštene količine rezidua (MRL) 7. dan nakon primjene, dok je količina rezidua u masnoći bila uvelike manja od najveće dopuštene količine rezidua 10. dan nakon primjene.

Prije provedbe statističke analize, CVMP ispravio je koncentraciju rezidua sirovog oksiklozanida koja je prijavljena u ispitivanju na temelju točnosti koja se temelji na jednom skupu umjesto točnosti koja se temelji na cijelom danu koja je procijenjena u ispitivanju valjanosti jer točnosti koje se temelje na jednom skupu uvelike odstupaju od točnosti koja se temelji na cijelom danu. Ponovno izračunati podatci za masnoće (2., 4. i 7. dan nakon primjene) analizirani su pomoću statističkog softvera EMA-e (WT 1.4). Pretpostavke o linearnosti zapisa, homogenosti varijanti i normalnosti rezidua potvrđene su te je izračunata karenција od 12,78 dana.

Stoga je Odbor smatrao da je na temelju rezultata ovog ispitivanja moguće preporučiti sigurno razdoblje karenције od 13 dana za meso i iznutrice goveda.

Podnositelj zahtjeva/nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije dostavio druge podatke o izlučivanju rezidua u meso i iznutrice goveda.

### **Izlučivanje rezidua u mesu i iznutricama ovaca**

Dostavljeno je ispitivanje o izlučivanju rezidua u ovaca u skladu s dobrom laboratorijskom praksom u kojem je korišten veterinarsko-medicinski proizvod „Nilzan Drench Plus”, kombinacija proizvoda koji sadržava oksiklozanid (3,1 % w/v) i levamisol (1,5 % w/v). Lijek „Nilzan Drench Plus” primjenjivao se oralno u ovaca u jednoj preporučenoj dozi od 15 mg oksiklozanida po kg tjelesne mase i 7,5 mg levamisola po kg tjelesne mase. Ispitivanje je provedeno 2000. godine na šesnaest liječenih životinja (8 mužjaka i 8 ženki) i kontrolnoj skupini koja se sastojala od četiri neliječene životinje (dva mužjaka i dvije ženke).

Četiri liječene životinje (po dvije svakog spola) zaklane su 5., 10., 15. i 21. dana nakon primjene. Neliječene životinje iz kontrolne skupine (po jedna svakog spola) zaklane su 5. i 21. dana.

Uzorci tkiva analizirani su pomoću analitičke metode HPLC-MS/MS. Koncentracija rezidua oksiklozanida u jetri, bubrezima, mišićima i masnoći bila je ispod odgovarajuće najveće dopuštene količine rezidua i donje granice kvantifikacije 10. i 15. dana nakon primjene.

Količine rezidua bile su manje od najveće dopuštene količine rezidua (i ograničenja kvantifikacije) u jetri, bubrezima i mišićima 21. dana. Međutim, svi uzorci masnoće četiriju liječenih životinja i jedne iz kontrolne skupine koje su zaklane 21. dana pokazivali su značajne razine oksiklozanida, pri čemu su vrijednosti bile više od onih u uzorcima masnoće iz 5., 10. i 15. dana. Uzorci triju od četiri liječene životinje bili su iznad ograničenja kvantifikacije (vrijednosti jednog uzorka bile su veće od najveće dopuštene količine rezidua za masnoću (20 µg/kg)), a uzorak jedne od životinja iz kontrolne skupine također je sadržavao vrijednosti veće od najveće dopuštene količine rezidua.

Rezidui na 21. dan smatraju se izuzetnima i isključeni su iz analize. Primijećeno je da se u <sup>14</sup>radijski označenom ispitivanju C-oksiklozanida prijavljenom u odjeljku 25. Europskog javnog izvješća CVMP-a o procjeni najvećih dopuštenih količina rezidua (EPMAR) za oksiklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL)<sup>1</sup> navodi da je ukupna količina <sup>14</sup>rezidua C-oksiklozanida bila manja od najveće dopuštene količine rezidua četrnaestog dana. Količina se otada nije povećavala. Na temelju navedenog, uzimajući u obzir da su u ispitivanju nakon primjene kombiniranog VMP-a „Nilzan Drench Plus” također izmjereni rezidui

---

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

u životinja iz kontrolne skupine koje nisu liječene, rezultati primijećeni u ispitivanju VMP-a „Nilzan Drench Plus“ 21. dana smatraju se izuzetnima te su isključeni iz analize.

Uzimajući u obzir nedostatke primijećene u ispitivanju VMP-a „Nilzan Drench Plus“, odnosno to što je korišteni lijek bio kombinirani lijek (oksiklozanid i levamisol) umjesto monolijeka Zaniil (oksiklozanid) i abnormalne rezultate koji su primijećeni 21. dana, smatra se da je potrebno uvesti sigurnosni faktor od barem 30 % pri utvrđivanju razdoblja karencije. Na temelju tog ispitivanja u kojem su rezidui u svim tkivima bili manji od najveće dopuštene količina rezidua 10. dana te podataka navedenih u EPMAR-u CVMP-a za oksiklozanid (EMEA/MRL/889/03-FINAL) o ukupnoj količini rezidua koja je bila manja od najveće dopuštene količine rezidua u svim tkivima 14. dan nakon primjene, zadržava se razdoblje karencije od 14 dana.

Razdoblje karencije od 14 dana također je utvrđeno na temelju činjenice da se ista brojka može dobiti ekstrapolacijom razdoblja karencije koje se preporučuje za goveda, pri čemu se uzima u obzir poluvijek oksiklozanida u masnoći. Računa se da taj poluvijek iznosi približno 1,1 dan na temelju glavnog ispitivanja na govedima (prethodno navedeno). Budući da je povećanje doza između goveda i ovaca/koza manja od dvostruke, treba dodati jedan poluvijek (tj. približno 1 dan) u razdoblje karencije za meso i iznutrice goveda (13 dana) radi nadomještanja razlike u dozi. Utvrđeno je da ekstrapolacija jedne velike vrste u drugu nije navedena u trenutačnim smjernicama CVMP-a, da nisu dostupni podatci o poluvijeku za masnoću ovaca te da je poluvijek u masnoći goveda izračunat na temelju ograničenog broja podataka.

Ukratko, na temelju ispitivanja o izlučivanju rezidua u kojem je korišten kombinirani lijek „Nilzan Drench Plus“ i rezultata o izlučivanju rezidua predstavljenih u EPMAR-u CVMP-a za oksiklozanid (EMEA/MRL/889/03-FINAL) te uzimajući u obzir razdoblje karencije preporučene za goveda i procijenjeni poluvijek u masnoći, preporučuje se razdoblje karencije od 14 dana za meso i iznutrice ovaca.

Podnositelj zahtjeva/nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije dostavio druge podatke o izlučivanju rezidua u meso i iznutrice ovaca.

### **Izlučivanje rezidua u mesu i iznutricama koza**

Podnositelj zahtjeva/nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije dostavio druge podatke o izlučivanju rezidua u meso i iznutrice koza.

Zbog nedostataka podataka za određene vrste, CVMP pristao je preporučiti primjenu razdoblja karencije za meso i iznutrice koje je predloženo za ovce i koze jer je režim doze (15 mg oksiklozanida po kg tjelesne mase) jedan za obje vrste te, kako je navedeno u stavku 29. EPMAR-a CVMP-a za oksiklozanid (EMEA/MRL/889/03-FINAL), farmakokinetika oksiklozanida smatra se sličnom u koza i ovaca.

Stoga, na temelju farmakokinetičkih sličnosti između ovaca i drugih preživača, preporučeno razdoblje karencije od 14 dana za meso i iznutrice ovaca može se primijeniti i na meso i iznutrice koza. Takav se pristup smatra pragmatičnim te je prikladan u slučaju ovog arbitražnog postupka.

### **Podatci o izlučivanju rezidua u mlijeku goveda**

Dostavljena su dva ispitivanja o izlučivanju rezidua u goveda u skladu s dobrom laboratorijskom praksom.

Prvo je ispitivanje provedeno 2000. godine uz veterinarsko-medicinski proizvod „Zaniil Fluke Drench“ u količini jedne maksimalne preporučene doze od 105 ml po životinji te u skladu s 48. smjernicom Međunarodne suradnja za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarsko-medicinskih

proizvoda (VICH)<sup>2</sup>. 25 krava koje su obuhvaćene ispitivanjem bile su u različitim fazama laktacije, pri čemu je količina dobivenog mlijeka varirala od visoke do niske. Rezidui u mlijeku mjereni su pomoću analitičke metode HPLC-MS/MS prije liječenja i u intervalima od 12 sati do 168 sati nakon primjene. Nijedna krava iz skupine sa srednjim ili visokim prinosom mlijeka nije imala uzorke s razinom rezidua koja je bila veća od najveće dopuštene količine rezidua (10 µg/kg).

U skupini krava s niskim prinosom mlijeka, 3 od 9 krava imalo je razinu rezidua veću od najveće dopuštene količine rezidua. Te 3 krave imale su najveću razinu od 11,4, 20,26 i 23,2 µg/kg nakon 24 i 48 nakon primjene, a razine rezidua smanjile su se na količinu manju od najveće dopuštene količine rezidua tijekom 6., 7. ili 8. mužnje nakon primjene, iako je posljednji uzorak imao vrijednost od 10,09 µg/kg, što je blizu razine najveće dopuštene količine rezidua (od 10 µg/kg) prilikom 8. mužnje nakon primjene.

Nijedna od statističkih metoda navedenih u napomeni CVMP-a sa smjernicama za utvrđivanja karencije za mlijeko (EMA/CVMP/473/98)<sup>3</sup> nije se mogla primijeniti jer uvjeti koji su opisani u smjernicama nisu bili ispunjeni. Isto se dogodilo kada su sirovi podatci ispravljeni kako bi se uvažili podatci temeljeni na točnosti jednog skupa (koji se uvelike razlikuju od podataka temeljeni na točnosti tijekom cijelog dana). Stoga je korištena alternativna metoda navedena u napomeni CVMP-a sa smjernicama o usklađivanju razdoblja karencije (EMA/CVMP/036/95)<sup>4</sup>.

Prva vremenska točka u kojoj su svi rezidui u mlijeku bili manji od najveće dopuštene količine rezidua bila je 108 sati. CVMP smatra da ta brojka predstavlja najgori mogući scenarij jer je dobivena ispitivanjem skupine životinja koja je obuhvaćala krave te da zbog toga nije potrebno uvoditi dodatni sigurnosni faktor. CVMP stoga smatra da je na temelju tog ispitivanja moguće utvrditi razdoblje karencije od 108 sati (4,5 dana) za mlijeko goveda.

Drugo ispitivanje provedeno je 2013. na generičkom lijeku koji je sadržavao oksiklozanid 34 mg/ml (na tržištu je bio dostupan pod nazivima Chanil 34 mg/ml oralna suspenzija za stoku i Rumenil 34 mg/ml oralna suspenzija za stoku). VMP je primijenjen na 22 krave u količini od jedne maksimalne preporučene doze od 105 ml VMP-a po životinji te u skladu s 48. smjernicom Međunarodne suradnja za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarsko-medicinskih proizvoda (VICH). Rezidui u mlijeku mjereni su pomoću analitičke metode HPLC-MS/MS prije liječenja i u intervalima od 12 sati do 72 sati nakon primjene. Nakon liječenja, količina rezidua oksiklozanida u mlijeku bila je manja od najveće dopuštene količine rezidua prilikom svih mužnji. Najveća količina rezidua (2 µg/kg tj. 1/5 najveće dopuštene količine rezidua) primijećena je kod jedne krave pri drugoj mužnji.

Nijedna od statističkih metoda navedenih u napomeni CVMP-a sa smjernicama za utvrđivanja karencije za mlijeko (EMA/CVMP/473/98) nije se smatrala primjerenom za analizu podataka zbog velikih koncentracija rezidua koje su bile ispod granice kvantifikacije. Pomoću alternativne metode utvrđeno je razdoblje karencije od nula sati na temelju rezultata ovog ispitivanja jer su uzorci mlijeka uzorkovani svakih 12 sati. Čak i u prvoj ispitivanoj vremenskoj točki, količina rezidua bila je manja od najveće dopuštene količine rezidua.

Podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje u promet nisu dostavili druge podatke o izlučivanju rezidua u mlijeko goveda. Dok su ti veterinarsko-medicinski proizvodi (referentni proizvod Zani i njegovi generički lijekovi Chanil/Rumenil) oralne suspenzije, bioekvivalentni su te bi trebali imati slično razdoblje karencije, dva ispitivanja o izlučivanju rezidua pokazala su znatno drugačija razdoblja karencije.

---

<sup>2</sup> 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](#)

<sup>3</sup> CVMP note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/98) – [link](#)

<sup>4</sup> CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95) - [link](#)

Na temelju dostupnih podataka o izlučivanju rezidua, CVMP smatra da su razine rezidua oksiklozanida više u krava s niskim prinosom mlijeka te da dnevni prinos mlijeka ima veći utjecaj na razine rezidua u mlijeku nego tjelesna masa životinje. Prvim ispitivanjem obuhvaćena je skupina krava s vrlo niskim prinosom mlijeka (11 do 14 l/dnevno), dok je u drugom ispitivanju najniži prinos mlijeka krava iznosio 16,8 l/dnevno po životinji. CVMP je zaključio da se pri utvrđivanju razdoblja karencije u obzir treba uzeti najgori mogući scenarij, tj. u obzir treba uzeti razinu rezidua u životinja s niskim prinosom mlijeka. Odbor stoga smatra da je na temelju tog ispitivanja moguće utvrditi razdoblje karencije od 108 sati (4,5 dana) za mlijeko goveda.

#### **Podatci o izlučivanju rezidua u mlijeku ovaca i koza**

Podnositelj zahtjeva/nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije dostavio druge podatke o izlučivanju rezidua u mlijeko ovaca i koza.

Uzimajući u obzir očuvanje dostupnosti lijeka, CVMP donio je pragmatičan pristup kojim se prihvaća ekstrapolacija razdoblja karencije mlijeka za ovce i koze u odnosu na razdoblje karencije za goveda, unatoč činjenici da je doza koja se primjenjuje u ovaca i koza (15 mg oksiklozanida po kg tjelesne mase) veća od doze koja se primjenjuje u goveda (10 mg oksiklozanida po kg tjelesne mase). U skladu s EPMAR-om CVMP-a za oksiklozanid (EMA/MRL/889/03-FINAL), farmakokinetički podatci te podatci o izlučivanju rezidua za goveda, ovce i koze ne razlikuju se značajno.

Kako bi se ublažile nesigurnosti proizašle iz različitih doza za vrste, kao i različitog prinosa mlijeka i koncentracija masnoće u ovaca i koza u odnosu na goveda, CVMP preporučuje uvođenje sigurnosnog faktora od 1,5 u odnosu na preporučeno razdoblje karencije za mlijeko goveda (108 sati ili 4,5 dana), što rezultira razdobljem karencije od 7 dana za mlijeko ovaca i koza.

### **3. Procjena omjera koristi i rizika**

#### **Uvod**

Od CVMP-a zatraženo je da pregleda sve dostupne podatke o izlučivanju rezidua za veterinarsko-medicinski proizvod Zanil, pridružena imena te njegove generičke lijekove i preporuči razdoblja karencije za mlijeko, meso i iznutrice dobivene od liječenih goveda, ovaca i koza.

#### **Procjena koristi**

Budući da djelotvornost lijeka u goveda, ovaca i koza nije posebno procijenjena u okviru ovog arbitražnog postupka, lijekovi koji se procjenjuju smatraju se djelotvornima u liječenju i upravljanju fascioleze uzrokovane odraslim metiljima (*Fasciola* spp.). Preporučene doze su 10 mg oksiklozanida po kg tjelesne mase za goveda i 15 mg oksiklozanida po kg tjelesne mase za ovce i koze.

#### **Procjena rizika**

Kvaliteta, sigurnost ciljane životinje, sigurnost korisnika, rizik za okoliš i otpornost na parazite nije procijenjena u ovom arbitražnom postupku za Zanil i pridružena imena te njegove generičke lijekove.

Utvrđen je rizik od razina rezidua koje premašuju najveću dopuštenu količinu rezidua nakon odobrenog razdoblja karencije na temelju dostavljenih podataka o izlučivanju rezidua u mlijeku, mesu i iznutricama. Kada se lijekovi primjenjuju u preporučenim dozama, dostupni podatci ukazuju na sljedeće:

- razdoblje karencije za meso i iznutrice goveda iznosi 13 dana,
- razdoblje karencije za mlijeko goveda iznosi 108 sati (4,5 dana),
- razdoblje karencije za meso i iznutrice ovce i koze iznosi 14 dana,

- razdoblje karencije za mlijeko ovce i koze iznosi 7 dana.

Ta razdoblja karencije smatraju se primjerenima da bi omogućila sigurnost potrošača.

#### **Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika**

CVMP smatra da razdoblje karencije za mlijeko, meso i iznutrice liječenih goveda, ovaca i koza treba prilagoditi prema prijedlogu kako bi se osigurala sigurnost potrošača.

#### **Ocjena i zaključci o omjeru koristi i rizika**

Uzimajući u obzir razloge za arbitražni postupak i dostupne podatke, CVMP smatra da razdoblje karencije za mlijeko, meso i iznutrice od liječenih goveda, ovaca i koza treba prilagoditi prema prijedlogu kako bi se osigurala sigurnost potrošača.

Ukupni omjer koristi i rizika za veterinarsko-medicinski proizvod Zani i pridružena imena te njegove generičke lijekove ostaje pozitivan na temelju preporučenih izmjena informacija o VMP-u (vidjeti Prilog III.).

### **Razlozi za izmjenu sažetaka opisa svojstava VMP-a, označivanja i uputa o VMP-u**

Budući da:

- na temelju dostupnih podataka o izlučivanju rezidua, CVMP smatra da razdoblje karencije za mlijeko, meso i iznutrice liječenih goveda, ovaca i koza treba prilagoditi prema prijedlogu kako bi se osigurala sigurnost potrošača;
- CVMP smatra da ukupni omjer koristi i rizika za VMP-ove u okviru ovog postupka ostaje pozitivan na temelju izmjena i dopuna informacija o VMP-u;

CVMP preporučuje da varijacije odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskog proizvoda Zani i pridruženih imena te njegove generičke lijekove ostanu pozitivne (vidjeti Prilog I.) kako bi se izmijenili sažetci opisa svojstava VMP-a, označivanje i upute o VMP-u u skladu s preporučenim izmjenama u informacijama o VMP-u kako je utvrđeno u Prilogu III.

## Prilog III.

### Izmjene odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava VMP-a, označivanja i upute o VMP-u

Ako su goveda, ovce i/ili koze već odobrene kao ciljane vrste, za relevantne vrste potrebno je koristiti tekst u nastavku:

#### Sažetak opisa svojstava VMP-a

##### 4.11 Razdoblje(a) karencije

###### Goveda:

Meso i iznutrice: 13 dana.

Mlijeko: 108 sati (4,5 dana).

###### Ovce:

Meso i iznutrice: 14 dana.

Mlijeko: Sedam dana.

###### Koze:

Meso i iznutrice: 14 dana.

Mlijeko: Sedam dana.

#### Označivanje:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>8. RAZDOBLJE KARENCIJE</b> |
|-------------------------------|

###### Goveda:

Meso i iznutrice: 13 dana.

Mlijeko: 108 sati (4,5 dana).

###### Ovce:

Meso i iznutrice: 14 dana.

Mlijeko: Sedam dana.

###### Koze:

Meso i iznutrice: 14 dana.

Mlijeko: Sedam dana.

## Uputa o VMP-u:

### 10. RAZDOBLJE KARENCIJE

#### Goveda:

Meso i iznutrice: 13 dana.

Mlijeko: 108 sati (4,5 dana).

#### Ovce:

Meso i iznutrice: 14 dana.

Mlijeko: Sedam dana.

#### Koze:

Meso i iznutrice: 14 dana.

Mlijeko: Sedam dana.