

Příloha I

Seznam **názevů**, lékových forem, sil veterinárních **léčivých přípravků**, **druhů zvířat**, **způsobů** podání a **držitelů** rozhodnutí o registraci v **členských** státech

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Bulharsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сантиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Bulharsko	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Chorvatsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola, 50 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i ovce	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Česká republika	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Dánsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Estonsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Francie	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Maďarsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok részére A.U.V.	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Irsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Lotyšsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Litva	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Rumunsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Slovinsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Španělsko	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Španělsko	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Španělsko	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus-Vinyols, KM.4,1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	ENDOEX 50 mg/ml SOLUCION INYECTIONABLE	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Španělsko	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Švédsko	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	skot, ovce	ovce: subkutánní
Spojené království	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Sheep	klosantel	50 mg/ml	injekční roztok	ovce	ovce: subkutánní

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změn v souhrnu údajů
o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Celkový souhrn **vědeckého** hodnocení veterinárních **léčivých přípravků** obsahujících 50 mg klosantelu na ml (jakožto jediné **léčivé** látky) ve **formě injekčních roztoků** pro subkutánní podání u ovcí (viz **příloha I**)

1. Úvod

Klosantel je anthelmintikum ze skupiny salicylanilidů, syntetická antiparazitická látka účinná proti motolici jaterní, hematofágním hlísticím a některým členovcům v larválním stadiu u ovcí a skotu. Doporučené dávky u skotu a ovcí jsou 2,5 mg nebo 5 mg klosantelu na kg živé hmotnosti v závislosti na druhu parazitů a/nebo životním stadiu parazitů v době léčby.

Byla předložena žádost v souladu s čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, tj. obecná žádost o registraci v rámci decentralizovaného postupu pro veterinární léčivý přípravek Santiola obsahující 50 mg klosantelu na ml, přičemž referenčním členským státem je Irsko (IE/V/0377/001/DC). Referenčním léčivým přípravkem je Flukiver 50 mg/ml injekční roztok, který je od roku 1989 registrován v různých členských státech.

Další verze přípravku Flukiver injekční roztok (registrovaná na vnitrostátní úrovni) je registrována ve Francii od roku 1981. Rozhodnutí o registraci pro tento přípravek bylo v roce 2016 pozměněno a ochranné lhůty pro ovce (maso a vnitřnosti) byly na základě údajů poskytnutých v průběhu pozměňujícího postupu prodlouženy ze 77 na 107 dnů.

Navrhovaná ochranná lhůta pro maso z ovcí pro generický léčivý přípravek Santiola činila 77 dnů v souladu s irským referenčním přípravkem (ačkoli cílový druh zvířat „ovce“ byl v průběhu postupu žádosti pro přípravek Santiola z referenčního přípravku vyňat), ovšem v rozporu s údaji poskytnutými v průběhu postupu Francií.

Bylo konstatováno, že pro veterinární léčivé přípravky obsahující 50 mg klosantelu na ml (jako jediné léčivé látky) ve formě injekčního roztoku k subkutánnímu podání u ovcí existují pro ovce (maso a vnitřnosti) v EU různé schválené ochranné lhůty, a to v rozmezí od 28 do 107 dnů. Spojené království proto mělo za to, že v zájmu ochrany bezpečnosti spotřebitelů v Unii je zapotřebí předložit tuto otázku výboru CVMP, a požádalo jej o přezkoumání všech dostupných údajů o depleci reziduí a o doporučení ochranných lhůt pro ovce (maso a vnitřnosti).

2. Diskuse týkající se dostupných údajů

Kvalitativní a kvantitativní složení

Byly obdrženy informace o složení dotčených přípravků (n = 5). V případě dvou přípravků je složení velmi podobné, neboť se jedná o roztoky s podobnými pomocnými látkami a s podobným podílem vody a propylenglykolu jako nosičů. Jeden z těchto přípravků („Flukiver 5%“) byl použit v pilotní studii reziduí, studii 1. Mezi složením přípravku Flukiver 5% a druhého přípravku, které spadají do oblasti působnosti tohoto přezkoumání, ovšem existují některé významné rozdíly. Přípravek použitý ve studii 2, „Endoex Solucion Injectable“, obsahuje propylenglykol v míře, která není srovnatelná s mírou jeho obsahu v přípravku použitém ve studii 1. Další přípravek obsahuje propylenglykol jako hlavní nosič a neobsahuje žádnou vodu na injekci. Poslední přípravek obsahuje velký procentní podíl glycerolfomalů. Rozdíly ve složení mohou ovlivňovat způsob, jakým se léčivá látka z místa vpichu vstřebává, a tudíž i celkový vzorec deplece reziduí. Pro poslední dva zmíněné přípravky nebyly poskytnuty žádné údaje o depleci reziduí.

Byly poskytnuty údaje o fyzikálně-chemických vlastnostech různých rozpouštědel obsažených v těchto přípravcích, zejména o jejich relativní viskozitě a o způsobu, jak tím bude ovlivněno vstřebávání z místa vpichu. Viskozita propylenglykolu je větší než glycerolfomal, která je větší než viskozita vody. Obecně bylo prokázáno, že čím vyšší je viskozita přípravku, tím pomaleji se z místa vpichu vstřebává. Panuje názor, že ve srovnání s vodou by přítomnost glycerolfomal v jednom přípravku měla na celkovou viskozitu přípravku menší vliv než přítomnost propylenglykolu. S ohledem na relativní podíly těchto pomocných látek nebyl shledán důvod předpokládat, že viskozita přípravku obsahujícího glycerolfomal by byla větší než viskozita některých jiných přípravků zahrnutých do tohoto přezkoumání.

Rovněž bylo obecně prokázáno, že čím vyšší je objem injekčně podaného přípravku, tím pomaleji se přípravek z místa vpichu vstřebává.

Farmakokinetika

Byly poskytnuty údaje, které na základě farmakokinetiky klosantelu prokázaly, že rozdíly ve složení a z nich vyplývající možné rozdíly v rychlosti vstřebávání z místa vpichu by neovlivnily celkovou eliminaci z jiných jedlých tkání než ze samotného místa vpichu.

Při parenterálním podání se klosantel do systémového oběhu vstřebává relativně rychle ($T_{\max} = 8\text{--}24\text{ h}$) a vysokou měrou se váže na albumin v plazmě. Z plazmy se pomalu uvolňuje a je velmi pomalu metabolizován, a proto zůstává v oběhovém systému po dlouhou dobu. Poločas eliminace z plazmy u ovcí činí 22,7 dne. Po intramuskulárním podání se většina dávky (90 %) klosantelu vyloučí v nezměněném stavu do žluče/výkalů, z čehož však pouze 10 % do 48 hodin, po jejichž uplynutí se rychlost eliminace dále zpomaluje, přičemž každý den jsou eliminovány 1–2 % dávky.

Proto panuje názor, že rychlost vstřebávání z místa vpichu, která se měří v hodinách/dnech, bude mít na eliminaci z jedlých tkání, která se měří v týdnech, jen zanedbatelný vliv.

Deplece reziduí v mase a **vnitřnostech** ovcí

Údaje o depleci reziduí předložili dva dotčení držitelé rozhodnutí o registraci.

Studie 1

Byla předložena studie zabývající se deplecí reziduí u ovcí provedená v souladu se správnou laboratorní praxí, která zkoumala veterinární léčivý přípravek „Flukiver 5%“ s obsahem 50 mg klosantelu na ml. Ovcím byla subkutánní injekcí podána jedna doporučená dávka 5 mg klosantelu na kg živé hmotnosti. Studie byla provedena v roce 2016 u 20 léčených zvířat (pět skupin po čtyřech zvířatech různého pohlaví) a jedné kontrolní skupiny sestávající ze dvou neléčených zvířat.

Ze všech jedlých tkání včetně míst vpichu byly odebrány vzorky ve dnech 19, 40, 61, 89 a 103 po podání léčby a tyto vzorky byly analyzovány pomocí analytické metody SPE-LC-MS/MS. Ověření proběhlo v souladu se stávajícími požadavky.

Koncentrace reziduí klosantelu byly po 19 dnech od podání léčby v ledvině, po 40 dnech ve svalu a tukové tkáni a po 89 dnech v játrech nižší než příslušné maximální limity reziduí (MRL). Po 61 dnech od podání byla rezidua v místě vpichu nižší než MRL pro svalovou tkáň.

Údaje o depleci reziduí v indikátorové tkáni, játrech, neumožňují statistické určení ochranné lhůty (nebyl splněn předpoklad běžného rozložení chyb). Ochranná lhůta byla proto stanovena v délce 107 dnů za použití „alternativního“ postupu v souladu s pokynem výboru CVMP pro přístup k harmonizaci ochranných lhůt (EMA/CVMP/036/95)¹.

¹ CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95) - [link](#)

Studie 2

Byla předložena studie zabývající se deplecí reziduí u ovcí provedená v souladu se správnou laboratorní praxí, která zkoumala veterinární léčivý přípravek „Endoex Solucion Injectable“ s obsahem 50 mg klosantelu na ml. Ovcím byla subkutánní injekcí podána jedna doporučená dávka 5 mg klosantelu na kg živé hmotnosti. Studie byla provedena v roce 2009 u 30 léčených zvířat (pět skupin po šesti zvířatech různého pohlaví) a jedné kontrolní skupiny sestávající z jednoho neléčeného zvířete.

Na základě výsledků předběžné studie neprovedené v souladu se správnou laboratorní praxí byly k analýze odebírány pouze vzorky tkáně z místa vpichu. Vzhledem k výsledkům této pilotní studie a omezeným informacím, které z nich vyplývají, by ovšem nemusel být tento závěr přiměřený, neboť koncentrace reziduí v odebraných vzorcích tkání nebyly nižší než příslušné MRL, a proto nebylo možné určit, jaká ochranná lhůta má být na základě těchto údajů stanovena.

Ve studii provedené v souladu se správnou laboratorní praxí byly odebrány vzorky z míst vpichu ve dnech 2, 7, 14, 24 a 29 po podání léčby a tyto vzorky byly analyzovány pomocí analytické metody HPLC-FD. Ověření proběhlo v souladu se stávajícími požadavky.

Koncentrace reziduí klosantelu byla 29 dnů po podání v hlavních vzorcích z míst vpichu nižší než MRL. Na základě statistického hodnocení údajů o depleci reziduí za použití softwaru WT1.4 byla stanovena 41denní ochranná lhůta.

Diskuse

Byly zváženy rozdíly mezi oběma studiemi týkajícími se reziduí.

Oba přípravky, které byly použity ve studiích, obsahují téměř stejné pomocné látky, avšak v odlišném množství. Hlavní nosič, který není vodou, propylenglykol, je přítomen v obou přípravcích v různém množství. Kvůli jeho různě vysokému obsahu mohou mít přípravky různou viskozitu, vzhledem k čemuž se klosantel z místa vpichu vstřebává různou rychlostí. Nepředpokládá se však, že by tento parametr ovlivňoval rychlost eliminace z jiných jedlých tkání než ze samotného místa vpichu. Stanovené pH přípravků použitých ve studiích 1 a 2 se pohybovalo ve stejném rozsahu, rozdíly tedy nelze vysvětlit účinkem pH.

Byla zohledněna absolutní množství, která byla injekčně podávána v místě subkutánního vpichu. V rámci obou studií byla podávána dávka 5 mg/kg živé hmotnosti. Vzhledem k rozdílným živým hmotnostem zvířat zahrnutých do těchto studií byl ovšem objem podaného přípravku rozdílný (6,7–8,4 ml ve studii 1; 3,6–5,8 ml ve studii 2). To se považuje za důležitý parametr ovlivňující rezidua v místě vpichu.

Kromě toho byla v předložených studiích použita různá plemena ovcí. První studie použila křížence plemene Merino, kteří jsou chováni na maso, zatímco druhá studie plemeno Ripollésa, které se chová jak na maso, tak na mléko. Samice ovcí nebyly v průběhu studie v laktačním období. Z dostupných údajů nelze určit, zda měly tyto rozdíly mezi plemeny na zaznamenané vzorce deplece nějaký vliv.

Zváženy byly rovněž použité analytické metody. Ve studiích byly použity rozdílné způsoby analýzy tkání ovcí – ve studii 1 byla použita analytická metoda LC-MS/MS a ve studii 2 metoda HPLC-FD. Oba držitelé rozhodnutí o registraci předložili zprávy podrobně popisující ověření použité analytické metody a funkční vlastnosti byly z větší části popsány v souladu se stávajícími standardy. Pokud jde o citlivost, byl limit kvantifikace ve studii 1 stanoven na 150 µg/kg ve svalové tkáni, zatímco limit kvantifikace ve studii 2 byl méně citlivý, konkrétně 500 µg/kg. Limit detekce pro svalovou tkáň byl ve studii 1 rovněž nižší (< 2 µg/kg) než ve studii 2 (492 µg/kg).

Jelikož ve studii 2 byly vzorky odebírány pouze z místa vpichu, bylo možné kombinovat nebo porovnat údaje ze studií 1 a 2 pouze pro depleci z této tkáně. Nepanuje ovšem názor, že by způsob provedení

obou studií byl dostatečně podobný na to, aby bylo možné provést srovnání a dospět tak k závěru o dopadu složení na depleci v místě vpichu.

Z dostupných údajů vyplývá, že ochrannou lhůtu je zapotřebí určit na základě výsledků z jaterní tkáně a že rychlost eliminace z jedlých tkání by nebyla ovlivněna rychlostí vstřebávání z místa vpichu, a tedy složením přípravku. Výbor proto dospěl k závěru, že navrhovaná ochranná lhůta v délce 107 dnů vycházející ze studie 1 může být extrapolována na všechny dotčené přípravky.

Výbor CVMP zvažoval, zda je zapotřebí omezit objem injekčně podávaného přípravku, aby se zmírnila jakákoli nejistota ohledně vlivu rozdílů ve složení v místě vpichu. Výbor CVMP toto opatření ke zmírnění nejistoty podrobně vyhodnotil a prodiskutoval a dospěl k závěru, že není nezbytné. Důvody tohoto rozhodnutí jsou tyto:

- Ochranná lhůta specifická pro játra stanovená na základě studie 1 byla o 28 dnů delší než ochranná lhůta pro místa vpichu, což ponechává dostatečně dlouhou dobu na depleci jakýchkoli dalších reziduí v místě vpichu před uplynutím 107denní ochranné lhůty.
- Ačkoli panuje určitá nejistota, pokud jde o způsob, jakým by rozdílné složení ovlivnilo rychlost deplece z míst vpichu, bylo shledáno, že objem injekčně podávaného přípravku ve studii 1 představuje s ohledem na hmotnost použitých zvířat a dávkovací režim udávaný spíše v mg/kg než v mg/zvíře přiměřený nejhorší možný scénář ve srovnání s doporučenými hmotnostmi zvířat v pokynu VICH GL 48².

3. Vyhodnocení **přínosů** a rizik

Úvod

Výbor CVMP obdržel žádost, aby přezkoumal veškeré dostupné údaje o depleci reziduí veterinárních léčivých přípravků obsahujících 50 mg klosantelu na ml (jako jediné léčivé látky) ve formě injekčního roztoku k subkutánnímu podání u ovcí a doporučil ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti z léčených ovcí.

Vyhodnocení **přínosů**

Přestože účinnost dotčených přípravků u ovcí nebyla v rámci tohoto přezkoumání specificky posuzována, jsou hodnocené přípravky považovány za účinné v rámci léčby a prevence napadení uvedenými parazity.

Vyhodnocení rizik

V rámci tohoto přezkoumání nebyly posuzovány kvalita, bezpečnost cílových druhů zvířat, bezpečnost uživatelů, riziko pro životní prostředí a odolnost parazitů vůči dotčeným veterinárním léčivým přípravkům.

Bylo identifikováno riziko týkající se délky schválených ochranných lhůt pro ovce (maso a vnitřnosti), která v případě některých přípravků nemusí být dostatečně dlouhá, aby umožnila snížení úrovně reziduí klosantelu pod schválené MRL ve všech jedlých tkáních do konce ochranné lhůty, a představuje tudíž riziko pro spotřebitele masa a vnitřností ovcí, jež byly podrobeny léčbě těmito přípravky.

Opatření k řízení nebo zmírnění rizik

Evropská komise stanovila MRL pro klosantel v jedlých tkáních ovcí, aby zajistila bezpečnost spotřebitelů potravin a potravinářských výrobků ze zvířat, která byla léčena přípravky obsahujícími

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) https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/vich-gl48-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf

klosantel. Aby došlo ke snížení obsahu reziduí pocházejících z klosantelu pod úroveň MRL, musí být zachován dostatečný odstup mezi léčbou a porážkou. Držitelé rozhodnutí o registraci, kterých se postup přezkoumání týká, předložili dvě studie deplece reziduí, které nebyly srovnatelné, pokud jde o spolehlivost údajů, plán studie a podávání zpráv a tudíž i jejich výsledky. Na základě údajů, které byly v rámci tohoto postupu hodnoceny, lze ovšem vydat doporučení na ochrannou lhůtu pro ovce (maso a vnitřnosti) v délce 107 dnů pro dotčené přípravky obsahující 50 mg klosantelu na ml (jako jediné léčivé látky) ve formě injekčního roztoku k subkutánnímu podání u ovcí.

Výbor dospěl k závěru, že vzhledem k pomalému a omezenému metabolismu klosantelu, vysoké míře vázání na bílkovinu a zadržování v plazmě a dlouhé době eliminace z tkání by rozdílná složení přípravků, kvůli kterým se přípravky mohou v místě vpichu vstřebávat různě rychle, neměla mít vliv na konečnou rychlost eliminace z jiných jedlých tkání než ze samotného místa vpichu.

Výbor CVMP zvažoval i další opatření ke zmírnění rizik, jež by spočívalo ve stanovení maximálních objemů injekčně podávaného přípravku, nakonec však rozhodl, že pro zajištění bezpečnosti spotřebitelů to není zapotřebí. Důvody tohoto rozhodnutí jsou tyto:

- Ochranná lhůta specifická pro játra stanovená na základě studie 1 byla o 28 dnů delší než ochranná lhůta pro místa vpichu, což ponechává dostatečně dlouhou dobu pro depleci jakýchkoli dalších reziduí v místě vpichu před uplynutím 107denní ochranné lhůty.
- Ačkoli panuje určitá nejistota, pokud jde o způsob, jakým by rozdílné složení ovlivnilo rychlost deplece z míst vpichu, bylo shledáno, že objem injekčně podávaného přípravku v rámci studie 1 představuje s ohledem na hmotnost použitých zvířat a dávkovací režim udávaný spíše v mg/kg přiměřený nejhorší možný scénář ve srovnání s doporučenými hmotnostmi zvířat v pokynu VICH GL 48.

Hodnocení a **závěry** týkající se **poměru přínosů** a rizik

Po zvážení důvodů tohoto přezkoumání a dostupných údajů výbor CVMP dospěl k závěru, že ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti z léčených ovcí je třeba upravit na 107 dnů, aby byla zajištěna bezpečnost spotřebitelů.

Bylo shledáno, že celkový poměr přínosů a rizik dotčených přípravků je i nadále příznivý pod podmínkou, že budou provedeny doporučené změny v informacích o přípravku (viz příloha III).

Zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že:

- na základě poskytnutých údajů byl učiněn závěr, že studii úplné deplece reziduí pro přípravek „Flukiver 5%“ (studie 1) je možné považovat za pivotní studii, neboť v ní byly řádným způsobem podávány zprávy a náležitě splňovala současné požadavky. Studie 2 se zabývala pouze místy vpichu a kvůli rozdílům v provedení studií nemohly být údaje z této studie porovnány ani zkombinovány s údaji ze studie 1. Navíc údaje poskytnuté na základě studie 2 nebyly považovány za vhodné ke stanovení ochranných lhůt, a to ani pro přípravek použitý v této studii, neboť deplece reziduí byla zkoumána pouze v místě vpichu,
- z údajů ze studie 1 vyplývá, že ke stanovení ochranné lhůty je rozhodující jaterní tkáň a že by měl být použit „alternativní postup“, jak doporučuje pokyn výboru CVMP pro přístup k harmonizaci ochranných lhůt (EMA/CVMP/036/95), neboť upřednostňovanou statistickou analýzu nelze použít, jelikož nejsou splněny všechny statistické předpoklady. První časový bod, kdy se množství všech reziduí nachází pod schválenými MRL, je 89 dnů. Ochranná lhůta v délce 107 dnů je vypočtena po

přičtení bezpečnostního rozpětí 20 %, aby se zohlednila různorodost deplece mezi použitými zvířaty,

- byly poskytnuty údaje, které prokazují, že dopad složení na rychlost vstřebávání v místě vpichu je ve srovnání s velmi pomalou eliminací z jiných jedlých tkání málo významný, a ochranná lhůta 107 dnů odvozená ze studie 1 tedy může být extrapolována na všechny dotčené přípravky,
- pokud jde o maximální objem injekčně podávaného přípravku, který by měl být doporučen v případě jakéhokoli rozdílu v depleci reziduí v místě vpichu, výbor CVMP nepovažuje za nutné omezit použití těchto přípravků uvedeným způsobem,
- na základě dostupných údajů měl výbor CVMP za to, že ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti z léčených ovcí je třeba pozměnit, aby byla zajištěna bezpečnost spotřebitelů,
- výbor CVMP usoudil, že celkový poměr přínosů a rizik je u přípravků zahrnutých do tohoto postupu i nadále příznivý pod podmínkou, že budou provedeny změny v informacích o přípravku,

výbor CVMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků obsahujících 50 mg klosantelu na ml (jako jediné léčivé látky) ve formě injekčního roztoku pro subkutánní podání u ovcí (viz příloha I), aby bylo možné změnit souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace v souladu s doporučenými změnami v informaci o přípravku uvedenými v příloze III.

Příloha III

Změny odpovídajících **bodů** souhrnu **údajů** o **přípravku**,
označení na obalu a **příbalové** informace

Souhrn údajů o přípravku

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Ovce:

Maso a vnitřnosti: 107 dnů.

Nepoužívat u bahnic, jejichž mléko je určeno pro lidskou spotřebu, a to včetně období stání na sucho.

Nepoužívat u bahnic, jejichž mléko bude určeno pro lidskou spotřebu, během 1 roku před prvním obahněním.

Označení na obalu

8. OCHRANNÁ LHŮTA

Ovce:

Maso a vnitřnosti: 107 dnů.

Nepoužívat u bahnic, jejichž mléko je určeno pro lidskou spotřebu, a to včetně období stání na sucho.

Nepoužívat u bahnic, jejichž mléko bude určeno pro lidskou spotřebu, během 1 roku před prvním obahněním.

Příbalová informace

10. OCHRANNÁ LHŮTA

Ovce:

Maso a vnitřnosti: 107 dnů.

Nepoužívat u bahnic, jejichž mléko je určeno pro lidskou spotřebu, a to včetně období stání na sucho.

Nepoužívat u bahnic, jejichž mléko bude určeno pro lidskou spotřebu, během 1 roku před prvním obahněním.