

Anhang I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsform, Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Art der Anwendung und Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU / EWR	Zulassungsinhaber	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Ziel- tierart	Art der Anwendung:
Bulgarien	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сантиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Bulgarien	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Kroatien	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola, 50 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i ovce	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Tschechische Republik	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Dänemark	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Estland	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Frankreich	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan

Mitgliedstaat EU / EWR	Zulassungsinhaber	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Ziel- tierart	Art der Anwendung:
Ungarn	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok részére A.U.V.	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Irland	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Lettland	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Litauen	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Rumänien	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Slowenien	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Ziel- tierart	Art der Anwendung:
Spanien	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Spanien	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Spanien	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus-Vinyols, KM.4,1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	ENDOEX 50 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Spanien	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Schweden	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Schafe: subkutan
Vereinigtes Königreich	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Sheep	Closantel	50 mg/ml	Injektionslösung	Schafe	Schafe: subkutan

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die
Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des
Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von 50 mg Closantel pro ml (als Einzelwirkstoff) enthaltenden Tierarzneimitteln, die als Injektionslösungen zur subkutanen Anwendung bei Schafen dargereicht werden (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Closantel ist ein Salicylsäureanilid-Anthelmintikum, ein synthetisches Antiparasitikum, das gegen Leberegel, hämatophage Nematoden und einige Arthropoden im Larvenstadium bei Schafen und Rindern wirksam ist. Die empfohlenen Dosen betragen 2,5 mg bzw. 5 mg Closantel pro kg Körpergewicht (KG) für Rinder und Schafe, je nach den Parasitenarten und/oder dem Lebensstadium des Parasiten zum Zeitpunkt der Behandlung.

Es wurde ein Antrag gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG gestellt, d. h. ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für ein Generikum gemäß dem dezentralisierten Verfahren für das Tierarzneimittel Santiola, das 50 mg Closantel pro ml enthält, mit Irland als Referenzmitgliedstaat (IE/V/0377/001/DC). Das Referenzarzneimittel ist Flukiver 50 mg/ml Injektionslösung, das in verschiedenen Mitgliedstaaten seit 1989 zugelassen ist.

Eine weitere (national zugelassene) Version von Flukiver-Injektionslösung ist in Frankreich seit 1981 zugelassen; die Genehmigung für das Inverkehrbringen für dieses Arzneimittel wurde im Jahr 2016 geändert, und die Wartezeiten für Schafe (Fleisch und Schlachtnebenprodukte) wurden aufgrund von Daten, die während des Änderungsverfahrens vorgelegt wurden, von 77 Tagen auf 107 Tage erhöht.

Die vorgeschlagene Wartezeit für Fleisch von Schafen für das Generikum Santiola betrug 77 Tage; dies stand mit dem irischen Referenzarzneimittel in Einklang (wenngleich die Zieltierart „Schafe“ während des Zulassungsverfahrens für Santiola für das Referenzarzneimittel entfernt wurde), nicht jedoch mit den von Frankreich während des Verfahrens vorgelegten Daten.

Es wurde festgestellt, dass es in der gesamten EU verschiedene genehmigte Wartezeiten für Schafe (Fleisch und Schlachtnebenprodukte) für 50 mg Closantel pro ml (als Einzelwirkstoff) enthaltende Tierarzneimittel gibt, die als Injektionslösung zur subkutanen Injektion bei Schafen dargereicht werden, nämlich zwischen 28 Tagen und 107 Tagen. Das Vereinigte Königreich war daher der Auffassung, dass es im Interesse des Schutzes der Verbrauchersicherheit in der Union notwendig ist, den Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) mit der Angelegenheit zu befassen, und ersuchte den Ausschuss um eine Überprüfung aller verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen und um Empfehlung von Wartezeiten für Schafe (Fleisch und Schlachtnebenprodukte).

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Es gingen Informationen bezüglich der Zusammensetzung der betroffenen Arzneimittel ein (n = 5). Zwei der Produktformulierungen sind sehr ähnlich; dabei handelt es sich um Lösungen mit ähnlichen Hilfsstoffen, die einen ähnlichen Anteil von Wasser und Propylenglykol als Trägerstoff verwenden. Eines dieser Tierarzneimittel („Flukiver 5%“) wurde in der Pivotstudie zu den Rückständen – Studie 1 – angewendet. Es bestehen jedoch einige signifikante Unterschiede zwischen dieser und den anderen Arzneimittelformulierungen, die im Umfang dieses Befassungsverfahrens enthalten sind. Das in Studie 2 verwendete Tierarzneimittel, „Endoex Solucion Injectable“, enthält eine Propylenglykol-Konzentration, die nicht mit dem in Studie 1 angewendeten Tierarzneimittel vergleichbar ist. Ein

weiteres Tierarzneimittel hat Propylenglykol als Haupt-Trägerstoff und enthält kein Wasser für Injektionszwecke. Das letzte Tierarzneimittel ist mit einem großen prozentualen Anteil von Glycerinformal formuliert. Die Unterschiede bei der Formulierung führen möglicherweise zu Unterschieden bei der Absorption des Wirkstoffs aus der Injektionsstelle und somit auch beim allgemeinen Abbaumuster der Rückstände. Für die beiden letztgenannten Arzneimittel wurden keine Daten zum Abbau von Rückständen vorgelegt.

Es wurden Daten zu den physikalisch-chemischen Eigenschaften der verschiedenen in diesen Arzneimittelformulierungen verwendeten Lösungsmittel vorgelegt, und zwar insbesondere zu deren relativen Viskositäten und dazu, wie dies die Absorption aus der Injektionsstelle beeinflussen würde. Die Viskosität von Propylenglykol ist höher als die von Glycerinformal, die wiederum höher ist als die Viskosität von Wasser. Es wurde gezeigt, dass die Absorption von der Injektionsstelle im Allgemeinen langsamer erfolgt, je höher die Viskosität des Tierarzneimittels ist. Man war der Auffassung, dass das Vorhandensein von Glycerinformal in einem Tierarzneimittel einen geringeren Einfluss auf die allgemeine Viskosität des Tierarzneimittels haben würde als Propylenglykol (beim Vergleich der Viskosität mit der von Wasser). Angesichts der relativen Anteile dieser Hilfsstoffe gab es keinen Grund für die Annahme, dass die Viskosität des Tierarzneimittels, das Glycerinformal enthält, höher sein würde als die einiger anderer Tierarzneimittel, die in dieser Befassung enthalten sind.

Außerdem wurde gezeigt, dass die Absorption von der Injektionsstelle im Allgemeinen langsamer erfolgt, je höher das Injektionsvolumen ist.

Pharmakokinetik

Es wurden Daten basierend auf der Pharmakokinetik von Closantel vorgelegt, die zeigten, dass die Unterschiede bei der Formulierung und somit die potenziellen Unterschiede bei der Geschwindigkeit der Absorption von der Injektionsstelle die Elimination aus den essbaren Geweben insgesamt (abgesehen von der Injektionsstelle selbst) nicht beeinflussen würde.

Bei parenteraler Verabreichung wird Closantel relativ schnell in den systemischen Kreislauf absorbiert ($T_{\max} = 8 - 24 \text{ h}$) und besitzt im Plasma eine hohe Bindung an Albumin. Es wird langsam aus dem Plasma freigesetzt und sehr langsam metabolisiert; daher verbleibt es über einen langen Zeitraum im Plasma. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit bei Schafen beträgt 22,7 Tage. Der Großteil (90 %) einer Closantel-Dosis wird nach der intramuskulären Verabreichung unverändert über die Galle/Fäzes ausgeschieden, allerdings nur 10 % innerhalb von 48 Stunden. Anschließend verlangsamt sich diese Rate weiter, sodass jeden Tag 1 – 2 % der Dosis eliminiert werden.

Daher ist man der Auffassung, dass die Geschwindigkeit der Absorption aus der Injektionsstelle, die in Stunden/Tagen gemessen wird, einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Geschwindigkeit der Elimination aus den essbaren Geweben hat, welche in Wochen gemessen wird.

Daten zum Abbau von Rückständen in Fleisch und Schlachtnebenprodukten von Schafen

Daten zum Abbau von Rückständen wurden von zwei betroffenen Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht.

Studie 1

Es wurde eine GLP-konforme Studie zum Abbau von Rückständen in Schafen eingereicht; diese wurde mit dem Tierarzneimittel „Flukiver 5%“ durchgeführt, das 50 mg Closantel pro ml enthält. Das Tierarzneimittel wurde Schafen mittels subkutaner Injektion in der empfohlenen Einzeldosis von 5 mg Closantel pro kg Körpergewicht verabreicht. Die Studie wurde im Jahr 2016 mit 20 behandelten Tieren (fünf gemischtgeschlechtliche Gruppen mit je vier Tieren) und einer aus zwei unbehandelten Tieren bestehenden Kontrollgruppe durchgeführt.

Von allen essbaren Geweben, einschließlich der Injektionsstellen, wurden an den Tagen 19, 40, 61, 89 und 103 nach der Behandlung Proben genommen und mithilfe einer SPE-LC-MS/MS-Analysemethode, die gemäß den aktuellen Anforderungen validiert war, analysiert.

Die Konzentrationen der Closantel-Rückstände lagen 19 Tage nach der Verabreichung in Nierengewebe, 40 Tage nach der Verabreichung in Muskel- und Fettgewebe sowie 89 Tage nach der Verabreichung in Lebergewebe unter den jeweiligen Rückstandshöchstmengen (Maximum Residue Limits, MRL). Die Rückstände an der Injektionsstelle lagen 61 Tage nach der Verabreichung unter der MRL für Muskelgewebe.

Die Daten zum Abbau von Rückständen für das Markergewebe, also die Leber, lassen keine statistische Ermittlung einer Wartezeit zu (die Annahme einer normalen Fehlerverteilung wurde nicht erfüllt). Infolge dessen wurde unter Anwendung der „alternativen“ Methode gemäß der Leitlinie des CVMP „Ansatz zur Harmonisierung von Wartezeiten“ (EMA/CVMP/036/95)¹ eine Wartezeit von 107 Tagen ermittelt.

Studie 2

Es wurde eine GLP-konforme Studie zum Abbau von Rückständen in Schafen durchgeführt; diese wurde mit dem Tierarzneimittel „Endoex Solucion Injectable“ durchgeführt, das 50 mg Closantel pro ml enthält. Das Tierarzneimittel wurde Schafen mittels subkutaner Injektion in der empfohlenen Einzeldosis von 5 mg Closantel pro kg Körpergewicht verabreicht. Die Studie wurde im Jahr 2009 mit 30 behandelten Tieren (fünf gemischtgeschlechtliche Gruppen mit je sechs Tieren) und einer aus einem unbehandelten Tier bestehenden Kontrollgruppe durchgeführt.

Basierend auf den Ergebnissen einer vorläufigen nicht-GLP-konformen Studie wurden nur die Gewebe der Injektionsstelle zur Analyse entnommen. Angesichts der Ergebnisse dieser Pilotstudie und der begrenzten Informationen, die diese liefern, ist diese Schlussfolgerung jedoch möglicherweise nicht angemessen, da die Rückstandskonzentrationen in den Geweben, von denen Proben genommen wurden, nicht unterhalb der jeweiligen MRL lagen; daher war es anhand dieser Daten nicht möglich, zu ermitteln, welches Gewebe das die Wartezeit bestimmende Gewebe sein würde.

In der GLP-konformen Studie wurden von den Injektionsstellen an den Tagen 2, 7, 14, 24 und 29 nach der Behandlung Proben genommen und mithilfe einer HPLC-FD-Analysemethode, die gemäß den aktuellen Anforderungen validiert war, analysiert.

Die Konzentration der Closantel-Rückstände in den Proben der Kern-Injektionsstellen lagen 29 Tage nach der Arzneimittelgabe unterhalb der MRL. Nach der statistischen Auswertung der Daten zum Abbau von Rückständen mithilfe der WT1.4-Software wurde eine Wartezeit von 41 Tagen ermittelt.

Diskussion

Die Unterschiede zwischen den zwei Rückstandsstudien wurden berücksichtigt.

Die beiden in den Studien angewendeten Tierarzneimittel enthalten fast die gleichen Hilfsstoffe, allerdings in unterschiedlichen Mengen. Der wichtigste nicht wässrige Trägerstoff, Propylenglykol, ist in beiden Tierarzneimitteln in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten. Die unterschiedlichen enthaltenen Mengen können dazu führen, dass die Tierarzneimittel unterschiedliche Viskositäten haben und somit unterschiedliche Geschwindigkeiten der Absorption von Closantel aus der Injektionsstelle aufweisen; man ist jedoch nicht der Auffassung, dass dieser Parameter die Eliminationsrate aus den essbaren Geweben, außer an der Injektionsstelle selbst, beeinflusst. Die angegebenen pH-Werte der in den Studien 1 und 2 angewendeten Tierarzneimittel befanden sich im selben Bereich; als mögliche Erklärung für etwaige Unterschiede kann die Auswirkung des pH-Werts daher ausgeschlossen werden.

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

Die an der subkutanen Injektionsstelle injizierten absoluten Mengen fanden Berücksichtigung. In beiden Studien wurde eine Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht angewendet; aufgrund der Unterschiede beim Gewicht der in den beiden Studien eingesetzten Tiere unterschied sich jedoch die Menge des verabreichten Tierarzneimittels (in Studie 1 wurden 6,7-8,4 ml gegeben; in Studie 2 wurden 3,6-5,8 ml gegeben). Dies gilt als wichtiger Parameter, der die Rückstände an der Injektionsstelle beeinflusst.

Darüber hinaus wurden in den jeweiligen vorgelegten Studien unterschiedliche Schafrassen eingesetzt. In der ersten Studie wurden Merino-Kreuzungen eingesetzt, die zur Fleischproduktion gezüchtet werden; in der zweiten Studie wurden hingegen Ripollès-Schafe eingesetzt, die sowohl zur Fleisch- als auch zur Milchproduktion gezüchtet werden. Die weiblichen Schafe laktierten zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie nicht. Angesichts der verfügbaren Daten ist keine Schlussfolgerung bezüglich der Frage möglich, ob diese rassistischen Unterschiede Einfluss auf die beobachteten Abbaumuster hatten.

Schließlich fanden die angewendeten Analysemethoden Berücksichtigung. Die Analyse der Schafgewebe unterschied sich zwischen den beiden Studien: In Studie 1 wurde LC-MS/MS, in Studie 2 HPLC-FD als Analysemethode angewendet. Beide Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legten Berichte vor, in denen sie die Validierung der angewendeten Analysemethode im Detail beschrieben; die Leistungsmerkmale wurden hauptsächlich in Übereinstimmung mit den aktuellen Standards beschrieben. Hinsichtlich der Empfindlichkeit wurde die Quantifizierungsgrenze in Studie 1 auf 150 µg/kg in Muskelgewebe festgesetzt, während die Empfindlichkeit in Studie 2 mit einer Quantifizierungsgrenze von 500 µg/kg geringer war. Die Nachweisgrenze für Muskelgewebe war in Studie 1 (< 2 µg/kg) ebenfalls niedriger als in Studie 2 (492 µg/kg).

Da in Studie 2 nur Daten für Injektionsstellen erhoben wurden, wäre es möglich gewesen, Daten aus den Studien 1 und 2 nur für den Abbau aus diesem Gewebe zu kombinieren bzw. zu vergleichen. Allerdings ist man nicht der Auffassung, dass die Durchführung der beiden Studien ausreichend ähnlich war, um diesen Vergleich zu ermöglichen und somit eine Schlussfolgerung bezüglich der Auswirkung zu ziehen, die die Formulierung möglicherweise auf den Abbau an der Injektionsstelle hatte.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass die Leber das die Wartezeit bestimmende Gewebe ist und dass die Geschwindigkeit der Elimination aus essbaren Geweben durch die Geschwindigkeit der Absorption aus der Injektionsstelle und somit auch durch die Produktformulierung nicht beeinflusst werden würde. Daher war der Ausschuss der Auffassung, dass die aus Studie 1 abgeleitete vorgeschlagene Wartezeit von 107 Tagen auf alle betroffenen Tierarzneimittel extrapoliert werden kann.

Der CVMP prüfte, ob es notwendig sein würde, das Injektionsvolumen zu begrenzen, um etwaige Unsicherheiten bezüglich der Auswirkungen von Unterschieden bei der Formulierung an den Injektionsstellen zu mindern. Diese Minderungsmaßnahmen wurden vom CVMP ausgiebig bewertet und erörtert und schließlich für unnötig befunden. Die Gründe hierfür lauten wie folgt:

- Die mittels Studie 1 ermittelte gewebespezifische Wartezeit für Lebergewebe war 28 Tage länger als die für Injektionsstellen; dadurch bleibt eine ausreichend lange Zeit für den Abbau etwaiger zusätzlicher Rückstände an der Injektionsstelle vor Ablauf der 107-tägigen Wartezeit.
- Obwohl eine gewisse Unsicherheit bezüglich der Frage besteht, wie die Unterschiede bei der Formulierung die Geschwindigkeit des Abbaus an den Injektionsstellen beeinflussen würden, wurden die in Studie 1 angewendeten Injektionsvolumina aufgrund des Gewichts der eingesetzten

Tiere und des Dosierungsschemas in mg/kg anstatt in mg/Tier im Vergleich zu den empfohlenen Gewichten der Tiere in VICH GL 48 als angemessene Worst-Case-Szenarien angesehen².

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

Der CVMP wurde gebeten, alle verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen für die 50 mg Closantel pro ml (als Einzelwirkstoff) enthaltenden Tierarzneimittel, die als Injektionslösung für die subkutane Anwendung bei Schafen dargereicht werden, zu überprüfen und Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von behandelten Schafen zu empfehlen.

Bewertung des Nutzens

Die Wirksamkeit der betroffenen Tierarzneimittel bei Schafen wurde in diesem Befassungsverfahren nicht gezielt untersucht, doch wird davon ausgegangen, dass die beurteilten Tierarzneimittel für die Behandlung und Prävention eines Befalls mit den genannten Parasiten wirksam sind.

Risikobewertung

Die Qualität, die Sicherheit bei den Zieltierarten, die Anwendersicherheit, das Umweltrisiko und die Resistenzen der Parasiten für die betroffenen Tierarzneimittel wurden in diesem Befassungsverfahren nicht untersucht.

Es wurde ein Risiko hinsichtlich der Dauer der genehmigten Wartezeiten für Schafe (Fleisch und Schlachtnebenprodukte) identifiziert, die für einige Tierarzneimittel möglicherweise nicht ausreicht, damit die Closantel-Rückstände bis zum Ende der Wartezeit in allen essbaren Geweben unter die zugelassenen MRL fallen; dies stellt ein Risiko für Verbraucher von Fleisch und Schlachtnebenprodukten von Schafen dar, die mit diesen Tierarzneimitteln behandelt werden.

Risikomanagement oder Risikominderungsmaßnahmen

Zur Gewährleistung der Sicherheit der Verbraucher von Lebensmitteln und Lebensmittelprodukten, die von Tieren stammen, welche mit Closantel enthaltenden Tierarzneimitteln behandelt wurden, hat die Europäische Kommission MRL für Closantel in den essbaren Geweben von Schafen festgesetzt. Damit die von Closantel stammenden Rückstände auf einen Wert unter den MRL abgebaut werden können, muss ein ausreichender Zeitraum zwischen Behandlung und Schlachtung eingeräumt werden. Von den am Verfahren beteiligten Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden zwei Studien zum Abbau von Rückständen vorgelegt, die hinsichtlich der Zuverlässigkeit der Daten, des Studienaufbaus und der Berichterstattung und daher auch hinsichtlich ihrer Ergebnisse nicht vergleichbar waren. Basierend auf den im Rahmen dieses Verfahrens bewerteten Daten ist es jedoch möglich, eine Empfehlung für eine 107-tägige Wartezeit für Schafe (Fleisch und Schlachtnebenprodukte) für die betroffenen Tierarzneimittel auszusprechen, die 50 mg Closantel pro ml (als Einzelwirkstoff) enthalten und als Injektionslösung für die subkutane Anwendung bei Schafen dargereicht werden.

Der Ausschuss war der Auffassung, dass die zwischen den Formulierungen der Tierarzneimittel beobachteten Unterschiede, die zu einer unterschiedlich schnellen Absorption aus der Injektionsstelle führen können, aufgrund des langsamen und begrenzten Metabolismus von Closantel, der hohen Proteinbindung und des langen Verbleibs im Plasma sowie der langen Dauer der Elimination aus

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

Gewebe die endgültige Geschwindigkeit der Elimination aus den essbaren Geweben, außer der Injektionsstelle selbst, nicht beeinflussen sollten.

Eine weitere Risikominderungsmaßnahme, nämlich die Beschränkung der maximalen Injektionsvolumina, wurde vom CVMP in Erwägung gezogen, jedoch wurde schließlich beschlossen, dass dies zur Gewährleistung der Verbrauchersicherheit nicht notwendig ist. Die Gründe hierfür lauten wie folgt:

- Die mittels Studie 1 ermittelte gewebespezifische Wartezeit für Lebergewebe war 28 Tage länger als die für Injektionsstellen; dadurch bleibt eine lange Zeit für den Abbau etwaiger zusätzlicher Rückstände an der Injektionsstelle vor Ablauf der 107-tägigen Wartezeit.
- Obwohl eine gewisse Unsicherheit bezüglich der Frage besteht, wie die Unterschiede bei der Formulierung die Geschwindigkeit des Abbaus an den Injektionsstellen beeinflussen würden, wurden die in Studie 1 angewendeten Injektionsvolumina aufgrund des Gewichts der eingesetzten Tiere und des Dosierungsschemas in mg/kg im Vergleich zu den empfohlenen Gewichten der Tiere in VICH GL 48 als angemessene Worst-Case-Szenarien angesehen.

Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Unter Berücksichtigung der Gründe für die Befassung und der verfügbaren Daten vertrat der CVMP die Auffassung, dass die Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von behandelten Schafen auf 107 Tage geändert werden sollten, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für die betroffenen Tierarzneimittel ist vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen an der Produktinformation (siehe Anhang III) weiterhin positiv.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Angesichts der vorgelegten Daten wird geschlussfolgert, dass die für „Flukiver 5%“ (Studie 1) vorgelegte vollständige Studie zum Abbau von Rückständen als die Pivotstudie angesehen werden könnte, da sie über eine gute Berichterstattung verfügte und den aktuellen Anforderungen in zufriedenstellendem Maße entsprach. In Studie 2 wurden nur Injektionsstellen untersucht, und die Daten aus dieser Studie können aufgrund von Unterschieden bei der Durchführung der Studien nicht mit den Daten von Studie 1 verglichen oder kombiniert werden. Darüber hinaus wurden die mittels Studie 2 bereitgestellten Daten sogar für das in dieser Studie angewendete Tierarzneimittel nicht als geeignet für das Festlegen von Wartezeiten angesehen, da der Abbau von Rückständen nur an der Injektionsstelle untersucht wurde.
- Die Daten aus Studie 1 zeigen, dass die Leber das die Wartezeit bestimmende Gewebe ist und dass die „alternative Methode“ gemäß der Leitlinie des CVMP „Ansatz zur Harmonisierung von Wartezeiten“ (EMA/CVMP/036/95) angewendet werden sollte, um die Wartezeit zu bestimmen, da die statistischen Annahmen nicht allesamt erfüllt werden, wenn versucht wird, die bevorzugte statistische Analyse anzuwenden. Der erste Zeitpunkt, zu dem alle Rückstände unter der genehmigten MRL liegen, ist 89 Tage nach der Verabreichung, und unter Hinzunahme einer Sicherheitsmarge von 20 % zur Berücksichtigung der Variabilität des Abbaus zwischen den eingesetzten Tieren wird eine Wartezeit von 107 Tagen berechnet.
- Da Daten vorgelegt wurden, die zeigen, dass die Auswirkungen der Formulierung auf die Geschwindigkeit der Absorption aus der Injektionsstelle im Vergleich zu der sehr langsamen

Elimination aus den anderen essbaren Geweben nur eine geringe Signifikanz haben, kann die in Studie 1 abgeleitete Wartezeit von 107 Tagen auf alle betroffenen Tierarzneimittel extrapoliert werden.

- Im Hinblick auf die Notwendigkeit, ein maximales Injektionsvolumen für den Fall etwaiger Unterschiede beim Abbau von Rückständen an der Injektionsstelle zu empfehlen, sieht der CVMP es nicht als notwendig an, die Anwendung dieser Tierarzneimittel auf diese Weise zu beschränken.
- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von behandelten Schafen geändert werden sollten, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.
- Der CVMP erachtet das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für die von diesem Verfahren betroffenen Tierarzneimittel vorbehaltlich der Änderungen an der Produktinformation insgesamt weiterhin als positiv.

Der CVMP empfiehlt Änderungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von 50 mg Closantel pro ml (als Einzelwirkstoff) enthaltenden Tierarzneimitteln, die als Injektionslösungen zur subkutanen Anwendung bei Schafen dargereicht werden (siehe Anhang I), um die Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilagen in Übereinstimmung mit den in Anhang III empfohlenen Änderungen der Produktinformation zu ändern.

Anhang III

Änderungen der betreffenden Abschnitte der
Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der
Etikettierung und der Packungsbeilage

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.11 Wartezeit(en)

Schafe:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte: 107 Tage.

Nicht zur Anwendung bei Auen zugelassen, die Milch für den menschlichen Verzehr produzieren, einschließlich während der Trockenstezeit. Nicht innerhalb 1 Jahres vor dem ersten Ablammen bei Auen anwenden, die Milch für den menschlichen Verzehr produzieren sollen.

Etikettierung

8. Wartezeit

Schafe:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte: 107 Tage.

Nicht zur Anwendung bei Auen zugelassen, die Milch für den menschlichen Verzehr produzieren, einschließlich während der Trockenzeit. Nicht innerhalb 1 Jahres vor dem ersten Ablammen bei Auen anwenden, die Milch für den menschlichen Verzehr produzieren sollen.

Packungsbeilage

10. Wartezeit

Schafe:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte: 107 Tage.

Nicht zur Anwendung bei Auen zugelassen, die Milch für den menschlichen Verzehr produzieren, einschließlich während der Trockenzeit. Nicht innerhalb 1 Jahres vor dem ersten Ablammen bei Auen anwenden, die Milch für den menschlichen Verzehr produzieren sollen.