

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων κτηνιατρικής χρήσης, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης και τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Βουλγαρία	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сангиола 50 mg/ml инжекиционен разтвор за говеда и овце	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Βουλγαρία	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Κροατία	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola, 50 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i ovce	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Τσεχική Δημοκρατία	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Δανία	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Εσθονία	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Γαλλία	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Ουγγαρία	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok részére A.U.V.	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Ιρλανδία	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Λετονία	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Λιθουανία	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Ρουμανία	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Σλοβενία	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Ισπανία	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Ισπανία	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Ισπανία	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus-Vinyols, KM.4,1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	ENDOEX 50 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Ισπανία	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως
Σουηδία	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	βοοειδή, πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ηνωμένο Βασίλειο	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Sheep	Κλοσαντέλη	50 mg/ml	ενέσιμο διάλυμα	πρόβατα	πρόβατα: υποδορίως

Παράρτημα Ι Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της
περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της
επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν 50 mg κλοσαντέλης ανά ml (ως μοναδική δραστική ουσία) υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για υποδόρια χορήγηση σε πρόβατα (βλ. Παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Η κλοσαντέλη είναι ένα ανθελμινθικό σαλικυλανιλιδίου, ένας συνθετικός αντιπαρασιτικός παράγοντας που παρουσιάζει αποτελεσματικότητα κατά του διστόμου του ηπατικού, των αιματοφάγων νηματοζώων και των προνυμφικών σταδίων ορισμένων αρθροπόδων σε πρόβατα και βοοειδή. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι 2,5 mg ή 5 mg κλοσαντέλης ανά kg σωματικού βάρους για βοοειδή και πρόβατα, ανάλογα με το παρασιτικό είδος ή/και το στάδιο ζωής του παρασίτου κατά τη θεραπεία.

Στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν Santiola, το οποίο περιέχει 50 mg κλοσαντέλης ανά ml, υποβλήθηκε αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, ήτοι αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σε γενόσημο προϊόν, με κράτος μέλος αναφοράς την Ιρλανδία (ΙΕ/V/0377/001/DC). Το προϊόν αναφοράς είναι το Flukiver 50 mg/ml ενέσιμο διάλυμα, το οποίο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε διάφορα κράτη μέλη από το 1989.

Μια άλλη (εθνικά εγκεκριμένη) μορφή του Flukiver ενέσιμο διάλυμα έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στη Γαλλία από το 1981. Η άδεια κυκλοφορίας του εν λόγω προϊόντος τροποποιήθηκε το 2016 και οι χρόνοι αναμονής για τα πρόβατα (κρέας και εδώδιμους ιστούς) αυξήθηκαν από 77 ημέρες σε 107 ημέρες λόγω των δεδομένων που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο διαδικασίας τροποποίησης.

Ο προτεινόμενος χρόνος αναμονής για το πρόβειο κρέας με το γενόσημο προϊόν, το Santiola, ήταν 77 ημέρες, σύμφωνα με το ιρλανδικό προϊόν αναφοράς (παρόλο που το είδος ζώου «πρόβατα» διαγράφηκε από το προϊόν αναφοράς κατά τη διαδικασία υποβολής αίτησης για το Santiola), όχι όμως σύμφωνα με τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τη Γαλλία στο πλαίσιο της διαδικασίας.

Έχει επισημανθεί ότι σε ολόκληρη την ΕΕ ισχύουν διαφορετικοί εγκεκριμένοι χρόνοι αναμονής για τα πρόβατα (κρέας και εδώδιμους ιστούς) στα οποία χορηγήθηκαν κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 50 mg κλοσαντέλης ανά ml (ως μοναδική δραστική ουσία) υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για υποδόρια χορήγηση σε πρόβατα, οι οποίοι κυμαίνονται μεταξύ 28 και 107 ημερών. Ως εκ τούτου, το ΗΒ έκρινε ότι, προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών στην ΕΕ, το ζήτημα πρέπει να παραπεμφθεί στην CVMP, ζήτησε δε από την επιτροπή να επανεξετάσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα μείωσης καταλοίπων και να εισηγηθεί χρόνους αναμονής για τα πρόβατα (κρέας και εδώδιμους ιστούς).

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Λήφθηκαν πληροφορίες σχετικά με τη σύνθεση των υπό εξέταση προϊόντων ($n = 5$). Δύο από τα σκευάσματα παρουσιάζουν μεγάλες ομοιότητες, καθότι πρόκειται για διαλύματα με παρόμοια έκδοχα και χρησιμοποιούν παρόμοια αναλογία νερού και προπυλενογλυκόλης ως έκδοχα (φορείς). Ένα από τα προϊόντα αυτά («Flukiver 5%») χρησιμοποιήθηκε στη βασική μελέτη μείωσης καταλοίπων, τη μελέτη 1. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες σημαντικές διαφορές μεταξύ του συγκεκριμένου σκευάσματος και των άλλων σκευασμάτων που αποτελούν αντικείμενο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής. Στο προϊόν που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη 2, το «Endoex διάλυμα προς έγχυση», το επίπεδο προπυλενογλυκόλης διαφέρει από το αντίστοιχο επίπεδο του προϊόντος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη 1. Εξετάστηκε επίσης ένα άλλο προϊόν στο οποίο ως βασικό έκδοχο χρησιμοποιείται προπυλενογλυκόλη, χωρίς ενέσιμο

ύδωρ. Το τελευταίο αυτό προϊόν παρασκευάζεται με μεγάλο ποσοστό εκδόχου glycerol formal (μεθυλιδινογλυκερόλη). Οι διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων διαφοροποιούν τον τρόπο με τον οποίο η δραστική ουσία απορροφάται από το σημείο της ένεσης και, άρα, τον γενικότερο μηχανισμό μείωσης των καταλοίπων. Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα μείωσης καταλοίπων για τα δύο τελευταία προϊόντα που αναφέρθηκαν.

Υποβλήθηκαν δεδομένα σχετικά με τις φυσικοχημικές ιδιότητες των διαφόρων διαλυτών που χρησιμοποιούνται στα εν λόγω σκευάσματα, ιδίως όσον αφορά το σχετικό ιξώδες έκαστου σκευάσματος και τον τρόπο που επηρεάζεται ενδεχομένως η απορρόφηση από το σημείο της ένεσης. Το ιξώδες της προπυλενογλυκόλης είναι υψηλότερο από εκείνο της μεθυλιδινογλυκερόλης, το οποίο με τη σειρά του είναι υψηλότερο από το ιξώδες του νερού. Έχει καταδειχθεί ότι, εν γένει, όσο υψηλότερο είναι το ιξώδες του προϊόντος τόσο βραδύτερος είναι ο ρυθμός απορρόφησης από το σημείο της ένεσης. Θεωρείται λοιπόν ότι η παρουσία της μεθυλιδινογλυκερόλης σε κάποιο προϊόν προκαλεί μικρότερη επίδραση από ό,τι η προπυλενογλυκόλη στο συνολικό ιξώδες του προϊόντος, σε σύγκριση με αυτήν του νερού. Λαμβάνοντας υπόψη τις σχετικές αναλογίες των εν λόγω εκδόχων, δεν υπήρξαν ενδείξεις που να υποδεικνύουν ότι το ιξώδες του προϊόντος που περιέχει μεθυλιδινογλυκερόλη θα ήταν υψηλότερο από το ιξώδες ορισμένων άλλων προϊόντων που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα παραπομπή.

Καταδείχθηκε επίσης ότι, εν γένει, όσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος έγχυσης τόσο βραδύτερος είναι ο ρυθμός απορρόφησης από το σημείο της ένεσης.

Φαρμακοκινητική

Υποβλήθηκαν δεδομένα, βασισμένα στη φαρμακοκινητική της κλοσαντέλης, τα οποία κατέδειξαν ότι οι διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων, και κατ' επέκταση οι πιθανές διαφορές στον ρυθμό απορρόφησης από το σημείο της ένεσης, δεν επηρεάζουν τη συνολική αποβολή από τους εδώδιμους ιστούς, πέραν του σημείου της ένεσης καθεαυτού.

Όταν χορηγείται παρεντερικά, η κλοσαντέλη απορροφάται σχετικά γρήγορα στη συστηματική κυκλοφορία ($T_{max} = 8 - 24 \text{ h}$) και δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από την αλβουμίνη του πλάσματος. Αποδεσμεύεται αργά από το πλάσμα και μεταβολίζεται πολύ αργά, με αποτέλεσμα να κατακρατείται στην κυκλοφορία για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής από το πλάσμα στα πρόβατα είναι 22,7 ημέρες. Το μεγαλύτερο ποσοστό (90%) μιας ενδομυϊκά χορηγούμενης δόσης κλοσαντέλης αποβάλλεται αναλλοίωτο στη χολή/στα κόπρανα, όμως σε ποσοστό μόλις 10% εντός 48 ωρών. Ακολουθώντας, ο ρυθμός επιβραδύνεται περαιτέρω, με αποτέλεσμα να αποβάλλεται κάθε μέρα ποσοστό της τάξεως του 1 – 2% της δόσης.

Συνεπώς, κρίνεται ότι η ταχύτητα απορρόφησης από το σημείο της ένεσης, η οποία μετράται σε ώρες/ημέρες, επηρεάζει ελάχιστα τον ρυθμό αποβολής από τους εδώδιμους ιστούς, ο οποίος μετράται σε εβδομάδες.

Μείωση καταλοίπων σε κρέας και εδώδιμους ιστούς προβάτων

Δεδομένα μείωσης καταλοίπων υποβλήθηκαν από δύο εκ των ενδιαφερόμενων κατόχων άδειας κυκλοφορίας.

Μελέτη 1

Υποβλήθηκε μια μελέτη μείωσης των καταλοίπων σε πρόβατα, η οποία διενεργήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής, για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν «Flukiver 5%», ένα προϊόν το οποίο περιέχει 50 mg κλοσαντέλης ανά ml. Το προϊόν χορηγήθηκε μέσω υποδόριας ένεσης σε πρόβατα στην εφάπαξ συνιστώμενη δόση των 5 mg κλοσαντέλης ανά kg σωματικού βάρους. Η μελέτη διενεργήθηκε το 2016 σε 20 ζώα που έλαβαν θεραπεία (πέντε μικτές ως προς το φύλο ομάδες, αποτελούμενες από τέσσερα ζώα έκαστη) και μια ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από δύο ζώα που δεν έλαβαν θεραπεία.

Λήφθηκαν δείγματα από όλους τους εδωδιμους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των σημείων της ένεσης, στις ημέρες 19, 40, 61, 89 και 103 μετά τη θεραπεία, τα οποία αναλύθηκαν με τη μέθοδο SPE-LC-MS/MS, επικυρωμένη σύμφωνα με τις ισχύουσες απαιτήσεις.

Οι συγκεντρώσεις των καταλοίπων κλοσαντέλης ήταν χαμηλότερες από τα αντίστοιχα ανώτατα όρια καταλοίπων (AOK) 19 ημέρες μετά τη χορήγηση, όπως μετρήθηκαν στον νεφρό, 40 ημέρες σε μυ και λίπος, και 89 ημέρες στο ήπαρ. Τα κατάλοιπα στο σημείο της ένεσης ήταν χαμηλότερα από τα AOK στον μυ 61 ημέρες μετά τη χορήγηση.

Τα δεδομένα μείωσης καταλοίπων για τον ιστό-δείκτη, το ήπαρ, δεν επιτρέπουν τον στατιστικό προσδιορισμό του χρόνου αναμονής (δεν ικανοποιείται η παραδοχή της κανονικής κατανομής των σφαλμάτων). Ως εκ τούτου, με χρήση της «εναλλακτικής μεθόδου» και σύμφωνα με το επεξηγηματικό σημείωμα της CVMP σχετικά με την προσέγγιση εναρμόνισης των χρόνων αναμονής (EMEA/CVMP/036/95)¹, καθορίστηκε χρόνος αναμονής 107 ημερών.

Μελέτη 2

Υποβλήθηκε μια μελέτη μείωσης των καταλοίπων σε πρόβατα, η οποία διενεργήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής, για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν «Endoex Solucion Injectable», ένα προϊόν το οποίο περιέχει 50 mg κλοσαντέλης ανά ml. Το προϊόν χορηγήθηκε μέσω υποδόριας ένεσης σε πρόβατα στην εφάπαξ συνιστώμενη δόση των 5 mg κλοσαντέλης ανά kg σωματικού βάρους. Η μελέτη διενεργήθηκε το 2009 σε 30 ζώα που έλαβαν θεραπεία (5 μικτές ως προς το φύλο ομάδες, αποτελούμενες από έξι ζώα έκαστη) και μια ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από ένα ζώο που δεν έλαβε θεραπεία.

Βάσει των αποτελεσμάτων μιας προκαταρκτικής μελέτης, η οποία δεν διενεργήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής, συλλέχθηκαν προς ανάλυση μόνον οι ιστοί του σημείου της ένεσης. Ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη των αποτελεσμάτων της εν λόγω πιλοτικής μελέτης και των περιορισμένων πληροφοριών της, το εν λόγω συμπέρασμα ενδέχεται να μην είναι ορθό δεδομένου ότι οι συγκεντρώσεις καταλοίπων στα δείγματα ιστού δεν ήταν χαμηλότερες από τα σχετικά AOK. Ως εκ τούτου, δεν ήταν δυνατόν να διαπιστωθεί από τα εν λόγω δεδομένα ποιος ιστός είναι καθοριστικός για τον προσδιορισμό του χρόνου αναμονής.

Στο πλαίσιο της μελέτης η οποία διενεργήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής, λήφθηκαν δείγματα από τα σημεία της ένεσης στις ημέρες 2, 7, 14, 24 και 29 μετά τη θεραπεία και αναλύθηκαν με τη μέθοδο HPLC-FD, επικυρωμένη σύμφωνα με τις ισχύουσες απαιτήσεις.

Η συγκέντρωση των καταλοίπων κλοσαντέλης στα δείγματα ιστών από το σημείο της ένεσης ήταν χαμηλότερη από τα AOK στις 29 ημέρες μετά τη χορήγηση. Ορίστηκε περίοδος αναμονής 41 ημερών, κατόπιν στατιστικής αξιολόγησης των δεδομένων μείωσης των καταλοίπων με χρήση του λογισμικού WT1.4.

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

Συζήτηση

Εξετάστηκαν οι διαφορές μεταξύ των δύο μελετών καταλοίπων.

Τα δύο προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες περιέχουν σχεδόν τα ίδια έκδοχα, σε διαφορετικές όμως ποσότητες. Το βασικό μη υδατικό έκδοχο, η προπυλενογλυκόλη, υπάρχει σε αμφότερα τα προϊόντα σε διαφορετικές ποσότητες. Οι διαφορετικές ποσότητες που περιέχονται ενδέχεται να διαφοροποιούν το ιξώδες των προϊόντων, με αποτέλεσμα διαφορετικούς ρυθμούς απορρόφησης της κλοσαντέλης από το σημείο της ένεσης. Ωστόσο, αυτή η παράμετρος δεν θεωρείται ότι επηρεάζει τον ρυθμό αποβολής από τους εδωδιμους ιστούς, πέραν του σημείου της ένεσης καθεαυτού. Το pH των προϊόντων που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες 1 και 2 ενέπιπτε στο ίδιο εύρος τιμών. Συνεπώς, μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση του pH για την αιτιολόγηση τυχόν διαφορών.

Λήφθηκαν υπόψη οι απόλυτες ποσότητες προϊόντος που χορηγήθηκαν στο σημείο της υποδόριας ένεσης. Σε αμφότερες τις μελέτες χορηγήθηκε δόση των 5 mg/kg σωματικού βάρους. Ωστόσο, λόγω των διαφορών στο βάρος των ζώων που χρησιμοποιήθηκαν στις δύο μελέτες, ο όγκος προϊόντος που χορηγήθηκε διέφερε (στη μελέτη 1 χορηγήθηκαν 6,7 - 8,4 ml, ενώ στη μελέτη 2 χορηγήθηκαν 3,6 - 5,8 ml). Η παράμετρος αυτή εκτιμάται ότι επηρεάζει σημαντικά τα κατάλοιπα στο σημείο της ένεσης.

Επιπροσθέτως, στις υποβληθείσες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές φυλές προβάτων. Στην πρώτη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν πρόβατα διασταύρωσης της φυλής Merino, τα οποία εκτρέφονται για την παραγωγή κρέατος, ενώ στη δεύτερη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν πρόβατα της φυλής Ripollesa, τα οποία προορίζονται τόσο για παραγωγή κρέατος όσο και γάλακτος. Τα θηλυκά πρόβατα δεν θήλαζαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων δεν μπορεί να διαπιστωθεί κατά πόσον οι εν λόγω διαφορές ως προς τη φυλή επηρέασαν τους μηχανισμούς μείωσης των καταλοίπων που παρατηρήθηκαν.

Τέλος, εξετάστηκαν οι χρησιμοποιηθείσες μέθοδοι ανάλυσης. Η ανάλυση των ιστών των προβάτων διέφερε μεταξύ των δύο μελετών: στη μελέτη 1 χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ανάλυσης LC-MS/MS, ενώ στη μελέτη 2 εφαρμόστηκε η μέθοδος HPLC-FD. Αμφότεροι οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας υπέβαλαν εκθέσεις όπου περιγράφεται λεπτομερώς η επικύρωση της μεθόδου ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε, οι δε επιδόσεις της περιγράφηκαν κατά κύριο λόγο σύμφωνα με τα ισχύοντα πρότυπα. Σε ό,τι αφορά την ευαισθησία, το όριο ποσοτικοποίησης στη μελέτη 1 ήταν 150 µg/kg στον μυ, ενώ στη μελέτη 2 το όριο ποσοτικοποίησης ήταν χαμηλότερης ευαισθησίας, 500 µg/kg. Αντίστοιχα, το όριο ανίχνευσης στον μυ ήταν χαμηλότερο στη μελέτη 1 (<2 µg/kg) σε σύγκριση με τη μελέτη 2 (492 µg/kg).

Δεδομένου ότι στο πλαίσιο της μελέτης 2 συγκεντρώθηκαν στοιχεία μόνον για τα σημεία της ένεσης, η δυνατότητα συνδυασμού ή σύγκρισης δεδομένων μείωσης των καταλοίπων μεταξύ των μελετών 1 και 2 θα ίσχυε μόνον για τον συγκεκριμένο ιστό. Ωστόσο, δεν θεωρείται ότι ο τρόπος διενέργειας των δύο μελετών παρουσίαζε αρκετές ομοιότητες ώστε να καταστεί εφικτή η σύγκριση αυτή και, άρα, να συναχθεί συμπέρασμα σχετικά με την επίδραση που θα είχε το σκεύασμα στη μείωση καταλοίπων από το σημείο της ένεσης.

Τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν ότι το ήπαρ είναι ο καθοριστικός για τον χρόνο αναμονής ιστός και ότι ο ρυθμός αποβολής από τους εδωδιμους ιστούς δεν αναμένεται να επηρεαστεί από τον ρυθμό απορρόφησης από το σημείο της ένεσης και, άρα, από το σκεύασμα. Ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι ο προτεινόμενος χρόνος αναμονής των 107 ημερών που προέκυψε από τη μελέτη 1 μπορεί να παρεκταθεί σε όλα τα υπό εξέταση προϊόντα.

Η CVMP εξέτασε κατά πόσον κρίνεται απαραίτητος ο περιορισμός του όγκου έγχυσης, προκειμένου να μετριάσουν τυχόν αβεβαιότητες σχετικά με την επίδραση των διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων στα σημεία της ένεσης. Το εν λόγω μέτρο μετριάσμου αξιολογήθηκε ενδελεχώς και εξετάστηκε από την CVMP, η οποία το έκρινε μη απαραίτητο. Το σκεπτικό της απόφασης έγκειται στα εξής:

- Ο χρόνος αναμονής που ορίστηκε από τη μελέτη 1 ειδικά για το ήπαρ ήταν κατά 28 ημέρες μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον αντίστοιχο χρόνο για τους ιστούς των σημείων της ένεσης, διασφαλίζοντας επαρκή χρόνο για τη μείωση τυχόν πρόσθετων καταλοίπων στο σημείο της ένεσης μέχρι το πέρας του χρόνου αναμονής των 107 ημερών.
- Μολονότι υπάρχει κάποια αβεβαιότητα σχετικά με τον τρόπο που οι διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων επηρεάζουν τον ρυθμό μείωσης των καταλοίπων από τα σημεία της ένεσης, οι όγκοι έγχυσης που χορηγήθηκαν στη μελέτη 1 κρίθηκαν εύλογα ως η χείριστη περίπτωση, όταν συγκρίθηκαν με το συνιστώμενο βάρος ζώων που ορίζεται στην κατευθυντήρια γραμμή VICH 48², λόγω του βάρους των ζώων που χρησιμοποιήθηκαν και του δοσολογικού σχήματος mg/kg, αντί του δοσολογικού σχήματος mg/ζώο.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Εισαγωγή

Η CVMP κλήθηκε να επανεξετάσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα μείωσης καταλοίπων για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 50 mg κλοσαντέλης ανά ml (ως μοναδική δραστική ουσία), υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για υποδόρια χορήγηση σε πρόβατα και να εισηγηθεί χρόνους αναμονής για κρέας και εδώδιμους ιστούς προερχόμενα από πρόβατα που έλαβαν θεραπεία.

Αξιολόγηση οφέλους

Αν και στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής δεν αξιολογήθηκε ειδικά η αποτελεσματικότητα των υπό εξέταση προϊόντων στα πρόβατα, τα υπό αξιολόγηση προϊόντα θεωρούνται αποτελεσματικά για τη θεραπεία και την πρόληψη παρασιτώσεων προκαλούμενων από τα ως άνω αναφερόμενα παράσιτα.

Αξιολόγηση κινδύνου

Στην παρούσα διαδικασία παραπομπής δεν αξιολογήθηκαν η ποιότητα, η ασφάλεια των ειδών ζώων, η ασφάλεια των χρηστών, ο περιβαλλοντικός κίνδυνος και η ανθεκτικότητα των παρασίτων στα υπό εξέταση κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Προσδιορίστηκε κίνδυνος που συνδέεται με τη διάρκεια των εγκεκριμένων χρόνων αναμονής για τα πρόβατα (κρέας και εδώδιμοι ιστοί) οι οποίοι, για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα, ενδέχεται να μην επαρκούν για τη μείωση των καταλοίπων κλοσαντέλης σε επίπεδα χαμηλότερα από τα εγκεκριμένα ΑΟΚ σε όλους τους εδώδιμους ιστούς έως το πέρας του χρόνου αναμονής, γεγονός που συνεπάγεται κίνδυνο για τους καταναλωτές κρέατος και εδώδιμων ιστών προβάτων που έχουν λάβει θεραπεία με τα εν λόγω προϊόντα.

Μέτρα διαχείρισης ή περιορισμού του κινδύνου

Για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών τροφίμων και προϊόντων διατροφής που προέρχονται από ζώα τα οποία έχουν λάβει θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν κλοσαντέλη, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έχει θεσπίσει ΑΟΚ για την κλοσαντέλη στους εδώδιμους ιστούς των προβάτων. Για τη μείωση των καταλοίπων κλοσαντέλης σε επίπεδα χαμηλότερα από τα ΑΟΚ πρέπει να μεσολαβεί επαρκής χρόνος μεταξύ της θεραπείας και της σφαγής. Υποβλήθηκαν δύο μελέτες μείωσης καταλοίπων από τους ΚΑΚ που εμπλέκονται στη διαδικασία, οι οποίες διέφεραν ως προς την αξιοπιστία των δεδομένων, τον σχεδιασμό της μελέτης, την υποβολή εκθέσεων και, κατ' επέκταση, ως προς τα αποτελέσματά τους. Ωστόσο, βάσει των δεδομένων που αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας

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

διαδικασίας, προτείνεται χρόνος αναμονής 107 ημερών για τα πρόβατα (κρέας και εδώδιμοι ιστοί) τα οποία έλαβαν θεραπεία με τα υπό εξέταση προϊόντα που περιέχουν 50 mg κλοσαντέλης ανά ml (ως μοναδική δραστική ουσία) υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για υποδόρια χορήγηση.

Η επιτροπή έκρινε ότι, λόγω του αργού και περιορισμένου μεταβολισμού της κλοσαντέλης, της υψηλής πρωτεϊνικής της δέσμευσης και της κατακράτησης στο πλάσμα, καθώς και του μεγάλου χρόνου αποβολής της από τους ιστούς, οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των σκευασμάτων, και οι οποίες ενδέχεται να συνεπάγονται διαφορετικό ρυθμό απορρόφησης από το σημείο της ένεσης, δεν αναμένεται να επηρεάσουν τον τελικό ρυθμό αποβολής από τους εδώδιμους ιστούς, πέραν του σημείου της ένεσης καθεαυτού.

Η CVMP εξέτασε ένα πρόσθετο μέτρο μετριάσμού του κινδύνου μείωσης των μέγιστων όγκων έγχυσης, έκρινε δε εν τέλει ότι δεν ήταν απαραίτητο για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών. Το σκεπτικό της απόφασης έγκειται στα εξής:

- Ο χρόνος αναμονής που ορίστηκε από τη μελέτη 1 ειδικά για το ήπαρ ήταν κατά 28 ημέρες μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον αντίστοιχο χρόνο για τα σημεία της ένεσης, διασφαλίζοντας επαρκή χρόνο για τη μείωση τυχόν πρόσθετων καταλοίπων στο σημείο της ένεσης μέχρι το πέρας του χρόνου αναμονής των 107 ημερών.
- Μολονότι υπάρχει κάποια αβεβαιότητα σχετικά με τον τρόπο που οι διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων επηρεάζουν τον ρυθμό μείωσης των καταλοίπων από τα σημεία της ένεσης, οι όγκοι έγχυσης που χορηγήθηκαν στη μελέτη 1 κρίθηκαν εύλογα ως η χειρίστη περίπτωση, όταν συγκρίθηκαν με το συνιστώμενο βάρος ζώων που ορίζεται στην κατευθυντήρια γραμμή VICH 48, λόγω του βάρους των ζώων που χρησιμοποιήθηκαν και του δοσολογικού σχήματος mg/kg.

Αξιολόγηση και συμπεράσματα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη τους λόγους της διαδικασίας παραπομπής και τα διαθέσιμα δεδομένα, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι χρόνοι αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς που προέρχονται από πρόβατα που έχουν λάβει θεραπεία θα πρέπει να τροποποιηθούν στις 107 ημέρες για λόγους ασφάλειας των καταναλωτών.

Η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου των υπό εξέταση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των συνιστώμενων τροποποιήσεων των πληροφοριών του προϊόντος (βλ. παράρτημα III).

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- βάσει των υποβληθέντων δεδομένων, η μελέτη μείωσης καταλοίπων που υποβλήθηκε για το «Flukiver 5%» (μελέτη 1) μπορεί να χαρακτηριστεί ως βασική μελέτη, καθώς είναι δεόντως τεκμηριωμένη και συμμορφώνεται πλήρως προς τις ισχύουσες απαιτήσεις. Στο πλαίσιο της μελέτης 2 εξετάστηκαν μόνο τα σημεία της ένεσης και τα δεδομένα από την εν λόγω μελέτη δεν μπορούν να συγκριθούν ή να συνδυαστούν με τα δεδομένα της μελέτης 1 λόγω διαφορών στη διενέργεια των μελετών. Επιπροσθέτως, τα δεδομένα που παρασχέθηκαν από τη μελέτη 2 κρίθηκαν ακατάλληλα για τον προσδιορισμό χρόνων αναμονής, ακόμη και για το συγκεκριμένο προϊόν που χρησιμοποιήθηκε στην εν λόγω μελέτη, διότι η μείωση των καταλοίπων διερευνήθηκε μόνο στο σημείο της ένεσης.
- τα δεδομένα από τη μελέτη 1 καταδεικνύουν ότι το ήπαρ είναι ο ιστός βάσει του οποίου μπορεί να καθοριστεί ο χρόνος αναμονής και ότι για τον καθορισμό του χρόνου αναμονής πρέπει να

χρησιμοποιηθεί η εναλλακτική προσέγγιση, όπως συνιστάται στο επεξηγηματικό σημείωμα της CVMP σχετικά με την προσέγγιση εναρμόνισης των χρόνων αναμονής (EMA/CVMP/036/95), δεδομένου ότι δεν ικανοποιούνται όλες οι παραδοχές για την εφαρμογή της προτιμώμενης στατιστικής ανάλυσης. Το πρώτο χρονικό σημείο κατά το οποίο όλα τα κατάλοιπα βρίσκονται σε επίπεδα χαμηλότερα από τα εγκεκριμένα ΑΟΚ είναι οι 89 ημέρες. Με την προσθήκη χρονικού διαστήματος ασφάλειας της τάξεως του 20% προκειμένου να ληφθεί υπόψη η μεταβλητότητα στη μείωση των καταλοίπων μεταξύ των ζώων που χρησιμοποιήθηκαν, ο χρόνος αναμονής υπολογίζεται στις 107 ημέρες.

- δεδομένου ότι υποβλήθηκαν στοιχεία που καταδεικνύουν ότι ο αντίκτυπος του τύπου σκευάσματος στον ρυθμό απορρόφησης από το σημείο της ένεσης είναι ήσσονος σημασίας συγκριτικά με τον πολύ αργό ρυθμό αποβολής από τους υπόλοιπους εδωδιμους ιστούς, ο χρόνος αναμονής των 107 ημερών που προέκυψε από τη μελέτη 1 μπορεί να παρεκταθεί σε όλα τα υπό εξέταση προϊόντα.
- Για την ανάγκη προσδιορισμού του συνιστώμενου μέγιστου όγκου έγχυσης σε περίπτωση διαφοράς στη μείωση των καταλοίπων στο σημείο της ένεσης, η CVMP δεν κρίνει απαραίτητο τον περιορισμό της χρήσης των εν λόγω προϊόντων κατά αυτόν τον τρόπο.
- βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η CVMP έκρινε ότι οι χρόνοι αναμονής για το κρέας και τους εδωδιμους ιστούς που προέρχονται από πρόβατα που έχουν λάβει θεραπεία θα πρέπει να τροποποιηθούν προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών.
- η CVMP έκρινε ότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα της παρούσας διαδικασίας παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος.

η CVMP εισηγήθηκε μεταβολές στις άδειες κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν 50 mg κλοσαντέλης ανά ml (ως μοναδική δραστική ουσία) υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για υποδόρια χορήγηση σε πρόβατα (βλ. παράρτημα I) προκειμένου να τροποποιηθούν οι περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης, σύμφωνα με τις συνιστώμενες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος κατά τα οριζόμενα στο παράρτημα III.

Παράρτημα Ι Ι Ι

Τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Πρόβατα:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 107 ημέρες.

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε θηλυκά πρόβατα που παράγουν γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο, περιλαμβανομένης της ξηράς περιόδου. Να μην χρησιμοποιείται για 1 έτος πριν από τον πρώτο τοκετό σε θηλυκά πρόβατα που παράγουν γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο.

Επισήμανση

8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Πρόβατα:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 107 ημέρες.

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε θηλυκά πρόβατα που παράγουν γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο, περιλαμβανομένης της ξηράς περιόδου. Να μην χρησιμοποιείται για 1 έτος πριν από τον πρώτο τοκετό σε θηλυκά πρόβατα που παράγουν γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

10. **ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Πρόβατα:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 107 ημέρες.

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε θηλυκά πρόβατα που παράγουν γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο, περιλαμβανομένης της ξηράς περιόδου. Να μην χρησιμοποιείται για 1 έτος πριν από τον πρώτο τοκετό σε θηλυκά πρόβατα που παράγουν γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο.