

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreitistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Bulgaria	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Сантиола 50 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Bulgaria	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	Роленол	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Kroatia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola, 50 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i ovce	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Tšekki	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekční roztok pro skot a ovce	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Tanska	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola Vet	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Viro	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Ranska	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	FLUKIVER	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Unkari	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és juhok részére A.U.V.	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Irlanti	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml solution for injection for cattle and sheep	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Latvia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Liettua	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir avims	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Romania	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Slovenia	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in ovce	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Espanja	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Luis I, 56. Poligono Industrial Vallecas 28031 Madrid Spain	Endoectiven	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Espanja	CENAVISA, S.L. Cami Pedra Estela s/n Reus (Tarragona) 43205 Spain	TELCEN	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Espanja	S.P. VETERINARIA, S.A. Ctra. Reus-Vinyols, KM.4,1 Riudoms (Tarragona) 43330 Spain	ENDOEX 50 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Espanja	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda 19 Esplugues de Llobregat Barcelona 08950 Spain	ROLENOL	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Ruotsi	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola vet.	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	nauta, lammas	lammas: ihon alle
Yhdistynyt kuningaskunta	KRKA d.d. Šmarješka cesta 6 Novo mesto 8501 Slovenia	Santiola 50 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Sheep	klosanteli	50 mg/ml	injektioneste, liuos	lammas	lammas: ihon alle

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja
pakkausselosteen muuttamiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee injektionesteenä, liuksena ihon alle lampaille annettavia 50 mg klosantelia millilitrassa (ainoa vaikuttava aine) sisältäviä eläinlääkevalmisteita (ks. liite I)

1. Johdanto

Klosanteli on salisyylanilidi-matolääke. Se on synteettinen loislääke, joka tehoaa maksamatoihin, verta imeviin sukkulamatoihin ja joidenkin niveljalkaisten toukkamuotoihin lampailla ja naudoilla. Suositellut annokset ovat 2,5 mg tai 5 mg elopainokiloa kohti naudoilla ja lampailla riippuen loislajista ja/tai loisen kehitysvaiheesta hoitoaikaan.

Hakemus toimitettiin direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti eli se oli hajautetun menettelyn alainen myyntiluvan geneerinen hakemus 50 mg klosantelia millilitrassa sisältävälle Santiola-eläinlääkevalmisteelle. Viitejäsenvaltiona toimi Irlanti (IE/V/0377/001/DC). Vertailuvalmiste on Flukiver 50 mg/ml injektioneste, liuos, jolla on ollut myyntilupa useissa jäsenvaltioissa vuodesta 1989 lähtien.

Toisella (kansallisesti hyväksytyllä) Flukiver injektioneste, liuos -valmisteen versiolla on ollut myyntilupa Ranskassa vuodesta 1981 lähtien; tämän valmisteen myyntilupaa muutettiin vuonna 2016, ja varoajoja lampaille (liha ja muut sisäelimet) pidennettiin 77 vuorokaudesta 107 vuorokauteen muutosmenettelyn aikana toimitettujen tietojen seurauksena.

Lampaan lihalle ehdotettu varoaika geneerisen Santiola-valmisteen osalta oli 77 vuorokautta, mikä on yhdenmukainen Irlannin vertailuvalmisteen kanssa (vaikka kohde-eläinlaji "lammas" poistettiinkin vertailuvalmisteesta Santiolan hakumenettelyn aikana) mutta ei menettelyn aikana Ranskan toimittamien tietojen kanssa.

On havaittu, että hyväksytyissä varoajoissa lampaille (liha ja muut sisäelimet) on eroja injektionesteenä ihon alle annettavien 50 mg klosantelia millilitrassa (ainoa vaikuttava aine) sisältävien eläinlääkevalmisteiden osalta. Varoaika vaihtelee 28 vuorokaudesta 107 vuorokauteen. Siksi Yhdistynyt kuningaskunta katsoi, että tämä asia on siirrettävä eläinlääkekomitean (CVMP) käsittelyyn kuluttajaturvallisuuden turvaamiseksi unionissa, ja pyysi komiteaa tarkistamaan kaikki saatavilla olevat jäämien poistumista koskevat tiedot ja suosittelemaan varoajoja lampaille (liha ja muut eläimen osat).

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Kohteena olevista valmisteista (n = 5) saatiin koostumustiedot. Kahden valmisteen formulaatiot ovat hyvin samanlaiset; ne ovat liuksia, joissa oli samankaltaiset apuaineet, ja veden ja vehikkelinä käytetyn propyleeniglykolin osuudet ovat samankaltaiset. Toista näistä valmisteista (Flukiver 5%) käytettiin jäämiä koskevassa avaintutkimuksessa, tutkimuksessa 1. Tämän ja muiden tämän lausuntopyyntömenettelyn piiriin kuuluvien valmisteiden formulaatioissa on kuitenkin joitakin merkittäviä eroja. Tutkimuksessa 2 käytetyn valmisteen "Endoex Solucion Injectable" sisältämä propyleeniglykolimäärä ei ole vertailukelpoinen tutkimuksessa 1 käytetyn valmisteen kanssa. Toisessa valmisteessa päävehikkeli on propyleeniglykoli, eikä se sisällä injektionesteisiin käytettävää vettä. Jälkimmäisessä valmisteessa glyseroliformaalin prosenttiosuus on suuri. Formulaatioerot voivat vaikuttaa siihen, miten vaikuttava aine imeytyy pistoskohdasta ja näin ollen myös jäämien

kokonaispoistumiseen. Kahdesta viimeksi mainitusta valmisteesta ei toimitettu jäämien poistumista koskevia tietoja.

Tietoja toimitettiin näiden valmisteiden formulaatioissa käytettyjen eri liuottimien fysikaalis-kemiallisista ominaisuuksista, etenkin niiden suhteelliseen viskositeettiin liittyen, ja siitä, miten tämä vaikuttaa niiden imeytymiseen pistoskohdasta. Propyleeniglykolin viskositeetti on suurempi kuin glyseroliformaalin vastaava, joka on taas suurempi kuin veden viskositeetti. Yleensä ottaen on osoitettu, että mitä suurempi valmisteen viskositeetti, sitä hitaampi pistoskohdasta tapahtuvan imeytymisen nopeus. Katsottiin, että toisessa valmisteessa olevalla glyseroliformaalilla olisi pienempi vaikutus valmisteen kokonaisviskositeettiin kuin propyleeniglykolilla, kun sitä verrattiin veden vastaavaan vaikutukseen. Kun otettiin huomioon näiden apuaineiden suhteelliset osuudet, ei ollut syytä odottaa, että glyseroliformaalia sisältävän valmisteen viskositeetti olisi suurempi kuin joidenkin muiden tässä menettelyssä mukana olevien valmisteiden vastaavan.

Yleensä ottaen myös osoitettiin, että mitä suurempi injektioilavuus, sitä hitaampi pistoskohdasta tapahtuvan imeytymisen nopeus.

Farmakokinetiikka

Klosantelin farmakokinetiikkaan pohjautuen toimitettiin tiedot, jotka osoittivat, että formulaatioerot ja näin ollen mahdolliset erot pistoskohdasta tapahtuvan imeytymisen nopeuksissa eivät vaikuta kokonaispoistumaan syötävistä kudoksista, muista kuin itse pistoskohdasta.

Parenteraalisesti annettu klosanteli imeytyy suhteellisen nopeasti systeemiseen verenkiertoon ($T_{\max} = 8-24$ h) ja se sitoutuu voimakkaasti plasman albumiiniin. Se vapautuu hitaasti plasmasta ja metaboloituu hyvin hitaasti ja näin ollen pysyy verenkierrossa pitkän aikaa; lampailla eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 22,7 vuorokautta. Suurin osa (90 %) lihakseen annetusta klosanteliannoksesta erittyy muuttumattomana sappeen/ulosteisiin, mutta vain 10 % 48 tunnin sisällä. Tämän jälkeen vauhti hidastuu edelleen siten, että annoksesta eliminoituu päivittäin 1–2 %.

Näin ollen katsotaan, että pistoskohdasta tapahtuvan imeytymisen nopeudella, joka mitataan tunteina/vuorokausina, on vain vähäinen vaikutus syötävistä kudoksista tapahtuvan poistumisen nopeuteen, joka mitataan viikkoina.

Jäämien poistuminen lampaasta saadusta lihasta ja sisäelimistä

Kaksi asianomaista myyntiluvan haltijaa toimitti jäämien poistumista koskevia tietoja.

Tutkimus 1

Lampailla tehty hyvän laboratoriokäytännön mukainen jäämien poistumista koskeva tutkimus toimitettiin Flukiver 5% -eläinlääkevalmisteen osalta. Valmiste sisältää 50 mg klosantelia millilitrassa. Valmistetta annettiin lampailla pistoksena ihon alle suositeltu kerta-annos, eli 5 mg klosantelia elopainokiloa kohti. Tutkimus tehtiin vuonna 2016. Siinä oli mukana 20 hoidettua eläintä (viisi neljän eläimen ryhmää, joissa oli kumpiakin sukupuolia) ja kontrolliryhmä, joka koostui kahdesta hoitamattomasta eläimestä.

Kaikista syötävistä kudoksista, pistoskohdat mukaan lukien, otettiin näytteet hoidon jälkeisinä päivinä 19, 40, 61, 89 ja 103 ja ne analysoitiin SPE-LC-MS/MS-menetelmällä, joka validoitiin nykyisten vaatimusten mukaisesti.

Klosantelijäämäpitoisuudet olivat alle vastaavien jäämien enimmäismäärien (MRL-arvojen) 19 vuorokauden kuluttua annosta munuaisissa, 40 vuorokauden kuluttua annosta lihaksessa ja rasvassa sekä 89 vuorokauden kuluttua annosta maksassa. Pistoskohdan pitoisuudet olivat alle MRL-arvojen lihaksen osalta 61 vuorokauden kuluttua annosta.

Markkerikudoksen, maksan, jäämien poistumista koskevat tiedot eivät mahdollista varoajan tilastollista määrittämistä (normaalin virhejakauksen oletus ei täytynyt). Näin ollen 107 vuorokauden varoaika määritettiin vaihtoehtoisella menetelmällä varoaikojen harmonisointia koskevan CVMP:n ohjeen (EMA/CVMP/036/95)¹ mukaisesti.

Tutkimus 2

Lampailla tehty hyvän laboratoriokäytännön mukainen jäämien poistumista koskeva tutkimus toimitettiin Endoex Solucion Injectable -eläinlääkevalmisteen osalta. Valmiste sisältää 50 mg klosantelia millilitrassa. Valmistetta annettiin lampaille pistoksena ihon alle suositeltu kerta-annos 5 mg klosantelia elopainokiloa kohti. Tutkimus tehtiin vuonna 2009. Siinä oli mukana 30 hoidettua eläintä (viisi kuuden eläimen ryhmää, joissa oli kumpiakin sukupuolia) ja kontrolliryhmä, joka koostui yhdestä hoitamattomasta eläimestä.

Alustavan tutkimuksen tulosten perusteella analysoitavaksi kerättiin vain pistoskohdan kudoksia. Alustava tutkimus ei ollut hyvän laboratoriokäytännön mukainen. Kun otetaan kuitenkin huomioon tämän pilottitutkimuksen tulokset ja niistä saadut rajalliset tiedot, tämä johtopäätös ei ollut ehkä riittävä, sillä näytekudosten jäämäpitoisuudet eivät olleet alle vastaavien MRL-arvojen. Näin ollen näiden tietojen perusteella ei ollut mahdollista tietää, mikä on varoajan määrittävä kudos.

Hyvän laboratoriokäytännön mukaisessa tutkimuksessa pistoskohdista otettiin näytteet hoidon jälkeisinä päivinä 2, 7, 14, 24 ja 29 ja ne analysoitiin HPLC-FD-menetelmällä, joka validoitiin nykyisten vaatimusten mukaisesti.

Klosantelijäämäpitoisuudet pistoskohdan keskeltä otetuissa näytteissä olivat alle MRL-arvojen 29 vuorokauden kuluttua annosta. 41 vuorokauden varoaika määritettiin jäämien poistumista koskevien tietojen tilastollisen arvioinnin perusteella WT1.4-ohjelmiston avulla.

Pohdinta

Näiden kahden jäämätutkimuksen välisiä eroja on pohdittu.

Tutkimuksissa käytetyissä kahdessa valmisteessa on lähes samat apuaineet, mutta niitä on eri määrät. Tärkeintä vedetöntä vehikkeliä, propyleeniglykolia, on kummassakin valmisteessa eri määrät. Valmisteiden sisältämät eri määrät voivat johtaa viskositeetin eroavaisuuksiin ja siten pistoskohdasta tapahtuvan klosantelin imeytymisen nopeuseroihin; tämän muuttujan ei kuitenkaan katsota vaikuttavan syötävistä kudoksista tapahtuvan poistumisen nopeuteen, muualla kuin itse pistoskohdassa. Tutkimuksissa 1 ja 2 käytettyjen valmisteiden määritellyt pH-arvot olivat samalla tasolla; näin ollen pH-arvon vaikutus eroihin voidaan poissulkea.

Pistoskohtaan ihon alle pistettyjä absoluuttisia määriä on tarkasteltu. Kummassakin tutkimuksessa annettu annos oli 5 mg elopainokiloa kohti; näissä kahdessa tutkimuksessa käytettyjen eläinten painoerojen takia annettu valmistemäärä oli kuitenkin eri (6,7–8,4 ml tutkimuksessa 1; 3,6–5,8 ml tutkimuksessa 2). Tämän katsotaan olevan tärkeä pistoskohdan jäämiin vaikuttava muuttuja.

Lisäksi tutkimuksissa käytettiin eri lammasrotuja. Ensimmäisessä tutkimuksessa käytettiin risteytettyjä merinolampaita, joita kasvatetaan lihantuotantoon, kun taas toisessa tutkimuksessa käytettiin Ripollesa-rodun lampaita, joita kasvatetaan sekä lihan että maidon tuotantoon. Naaraslampaat eivät imettäneet tutkimuksen aikana. Saatavilla olevista tiedoista ei voi päätellä, vaikuttavatko nämä rotuerot havaittuihin poistumismalleihin.

Lopuksi tarkasteltiin käytettyjä analyttisiä menetelmiä. Lampaiden kudosten analyysit olivat erilaisia näissä kahdessa tutkimuksessa; tutkimuksessa 1 analyttisenä menetelmänä käytettiin LC-MS/MS-menetelmää ja tutkimuksessa 2 käytettiin HPLC-FD-menetelmää. Kumpikin myyntiluvan haltija toimitti

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

yksityiskohtaisen raportin käytetyn analyttisen menetelmän validoinnista, ja niiden suoritusarvot kuvattiin enimmäkseen nykyisten standardien mukaisesti. Herkkyyden suhteen tutkimuksen 1 määrittäjärajaksi määritettiin 150 µg/kg lihaksessa, kun taas tutkimuksen 2 määrittäjäraja oli vähemmän herkkä, 500 µg/kg. Toteamisraja lihaksen osalta oli myös pienempi tutkimuksessa 1 (< 2 µg/kg) kuin tutkimuksessa 2 (492 µg/kg).

Koska tutkimuksessa 2 tiedot kerättiin vain pistoskohdista, tutkimusten 1 ja 2 tietojen yhdistäminen tai vertaaminen olisi ollut mahdollista vain tämän kudoksen poistumistietojen osalta. Näiden kahden tutkimuksen tekotavan ei kuitenkaan katsota olevan riittävän samanlaisia tällaisen vertailun tekemiseen ja siten johtopäätöksen tekemiseen vaikutuksesta, joka formulaatiolla saattaa olla poistumiseen pistoskohdasta.

Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että maksa on varoajan määrittävä kudos ja että pistoskohdasta tapahtuvan poistumisen nopeudella ei ole vaikutusta syötävistä kudoksista tapahtuvan poistumisen nopeuteen eikä näin ollen valmisteen formulaatiolla ole siihen vaikutusta. Siten komitea katsoi, että tutkimuksesta 1 johdettu 107 vuorokauden varoaika voidaan ekstrapoloida kaikkiin kyseisiin valmisteisiin.

CVMP harkitsi, olisiko tarpeen rajoittaa injektion tilavuutta formulaatioerojen vaikutukseen pistoskohdissa liittyvien epävarmuuksien vähentämiseksi. CVMP arvioi ja pohti tarkkaan tätä mahdollisuutta ja katsoi riskinvähentämistoimenpiteen olevan tarpeeton. Perusteluna oli seuraava:

- Tutkimuksesta 1 määritelty kudiskohtainen varoaika maksan osalta oli 28 vuorokautta pidempi kuin pistoskohtien, mikä jättää riittävän pitkän ajan mahdollisille pistoskohdan lisäjäämille poistua ennen 107 vuorokauden varoajan päättymistä.
- Vaikka jonkin verran epävarmuutta onkin siitä, miten formulaatioerot vaikuttavat pistoskohdasta tapahtuvan poistumisen nopeuteen, tutkimuksessa 1 käytettyjen injektio-tilavuuksien katsottiin olevan ajateltavissa oleva huonoin mahdollinen skenaario käytettyjen eläinten painojen ja annosteluohjelman mg/kg, pikemmin kuin mg/eläin, johdosta, kun sitä verrattiin ohjeessa VICH GL 48² suositeltuihin eläinten painoihin.

3. Riski-hyötysuhteen arviointi

Johdanto

CVMP:tä pyydettiin tarkastelemaan kaikkia saatavilla olevia jäämien poistumista koskevia tietoja eläinlääkkeistä, jotka sisältävät 50 mg klosanteelia millilitrassa (ainoa vaikuttava aine) ja jotka annetaan injektionesteinä, liuoksena ihon alle lampaille, sekä suosittelemaan varoajat hoitoa saaneiden lampaiden lihalle ja muille eläimen osille.

Hyödyn arviointi

Vaikka kyseisten valmisteiden tehoa lampailla ei erityisesti arvioitu osana tätä menettelyä, tarkasteltavina olevien valmisteiden katsotaan olevan tehokkaita nimettyjen loistartuntojen hoidossa ja ehkäisyssä.

Riskinarviointi

Tässä lausuntopyyntömenettelyssä ei arvioitu kyseisten eläinlääkevalmisteiden laatua, kohde-eläinten turvallisuutta, käyttöturvallisuutta, ympäristöriskiä eikä loisten vastustuskykyä valmisteille.

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

Havaittu riski koskee hyväksytyjen varoaikojen pituutta lampailla (liha ja muut eläimen osat). Varoaika saattaa joidenkin valmisteiden osalta olla riittämätön, jotta klosantelijäämät varoajan loppuun mennessä olisivat vähentyneet alle hyväksytyjen MRL-arvojen kaikissa syötävissä kudoksissa, ja näin ollen näillä valmisteilla hoidettujen lampaiden liha ja sisäelimet aiheuttavat riskin kuluttajille.

Riskinhallinta- ja riskinpientämistoimet

Varmistaakseen klosantelia sisältävillä valmisteilla hoidetuista eläimistä peräisin olevien elintarvikkeiden kuluttajaturvallisuuden Euroopan komissio on vahvistanut klosantelin MRL-arvot lampaiden syötävälle kudoksille. Jotta klosantelista peräisin olevat jäämät laskevat alle MRL-arvojen, hoidon ja teurastuksen välille on jätettävä riittävä aika. Menettelyssä mukana olleet myyntiluvan haltijat toimittivat kaksi jäämien poistumista koskevaa tutkimusta, jotka eivät olleet vertailukelpoisia tietojen luotettavuuden, tutkimusasetelman ja raportoinnin eivätkä siis myöskään lopputulosten suhteen. Tässä menettelyssä arvioitujen tietojen perusteella on kuitenkin mahdollista suositella 107 vuorokauden varoaikaa lampaiden (liha ja muut sisäelimet) osalta kyseisille injektioneesteinä, liuoksena 50 mg klosantelia millilitrassa (ainoa vaikuttava aine) sisältäville valmisteille, jotka annetaan lampaille ihon alle.

Komitea katsoi, että koska klosantelin metabolia on hidas ja rajallinen, se sitoutuu ja kertyy voimakkaasti plasman proteiineihin sekä koska sen poistumisaika kudoksista on pitkä, valmisteiden formulaatioissa havaittujen erojen, jotka voivat johtaa pistoskohdasta tapahtuvan imeytymisen nopeuseroihin, ei pitäisi vaikuttaa lopulliseen syötävistä kudoksista tapahtuvan poistumisen nopeuteen, muualla kuin itse pistoskohdassa.

CVMP harkitsi ylimääräisenä riskinpientämistoimenä injektion enimmäistilavuuden rajoittamista mutta päätti lopulta, ettei tämä ole tarpeen kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi. Perusteluna oli seuraava:

- Tutkimuksesta 1 määritelty kudiskohtainen varoaika maksan osalta oli 28 vuorokautta pidempi kuin pistoskohtien, mikä jättää riittävän pitkän ajan mahdollisille pistoskohdan lisäjäämille poistua ennen 107 vuorokauden varoajan päättymistä.
- Vaikka jonkin verran epävarmuutta onkin siitä, miten formulaatioerot vaikuttavat pistoskohdista tapahtuvan poistumisen nopeuteen, tutkimuksessa 1 käytettyjen injektio-tilavuuksien katsottiin olevan ajateltavissa oleva huonoin mahdollinen skenaario käytettyjen eläinten painojen ja annosteluohjelman mg/kg johdosta, kun sitä verrattiin ohjeessa VICH GL 48 suositeltuihin eläinten painoihin.

Riski-hyötysuhteen arviointi ja johtopäätökset

Harkittuaan lausuntopyynnön perusteita ja saatavilla olevaa tietoa, CVMP katsoi, että hoidetuista lampaista saadun lihan ja sisäelinten varoikoja tulisi muuttaa 107 vuorokauteen, jotta voidaan varmistaa kuluttajien turvallisuus.

Kyseisten valmisteiden yleistä riski-hyötysuhdetta pidetään suotuisana, mikäli valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset (ks. liite III).

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Toimitettujen tietojen perusteella katsottiin, että Flukiver 5% -valmisteesta toimitettua täydellistä jäämien poistumista koskevaa tutkimusta (tutkimus 1) voitiin pitää avaintutkimuksena, koska se

oli hyvin raportoitu ja vastasi hyvin nykyisiä vaatimuksia. Tutkimuksessa 2 tutkittiin ainoastaan pistoskohtia eikä sen tietoja voida verrata tai yhdistää tutkimuksen 1 tietoihin tutkimusten tekotapojen erojen takia. Tutkimuksen 2 tietojen ei myöskään katsottu olleen sopivia varoaikojen asettamiseen, ei edes tutkimuksessa käytetylle valmisteelle, koska jäämien poistumista tutkittiin ainoastaan pistoskohdassa.

- Tutkimuksen 1 tiedot osoittavat, että maksa on varoajan määrittävä kudokseksi ja että vaihtoehtoisista menetelmistä, kuten on suositeltu varoaikojen harmonisointia koskevassa CVMP:n ohjeessa (EMA/CVMP/036/95), on käytettävä varoajan määrittämiseen, koska kaikki tilastolliset oletukset eivät täyty, kun suositeltavinta tilastollista analyysia yritetään käyttää. Ensimmäinen aikapiste, jossa kaikki jäämät ovat alle hyväksytyn MRL-arvon, on 89 vuorokauden kohdalla, ja kun otetaan huomioon poistumisen vaihtelevuus käytettyjen eläinten välillä lisäämällä 20 %:n turvallisuusmarginaali, lasketaan varoajaksi 107 vuorokautta.
- Koska on toimitettu tietoja, jotka osoittavat, että formulaation vaikutus pistoskohdasta tapahtuvan imeytymisen nopeuteen on merkitykseltään vähäinen verrattuna hyvin hitaaseen muista syötävistä kudoksista tapahtuvan poistumisen nopeuteen, tutkimuksesta 1 johdettu 107 vuorokauden varoaika voidaan ekstrapoloida kaikkiin kyseisiin valmisteisiin.
- Mitä tulee injektion enimmäistilavuuden suosittelemiseen pistoskohdan jäämien poistumiserojen varalta, CVMP katsoo, että ei ole tarpeellista rajoittaa näiden valmisteiden käyttöä tällä tavoin.
- CVMP katsoi saatavilla olevien tietojen perusteella, että hoidetuista lampaista saadun lihan ja sisäelinten varoaikoja tulisi muuttaa, jotta voidaan varmistaa kuluttajien turvallisuus.
- CVMP katsoi, että tässä menettelyssä arvioitujen valmisteiden yleinen riski-hyötysuhde on suotuista, mikäli tuotetietoihin tehdään suositellut muutokset.

CVMP suosittelee injektionesteenä, liuoksena ihon alle lampaille annettavien 50 mg klosantelia millilitrassa (ainoa vaikuttava aine) sisältävien valmisteiden myyntilupien muuttamista (ks. liite I) siten, että valmisteyhteenvedoihin, myyntipäälyllyksmerkintöihin ja pakkausselosteisiin tehdään suositellut valmistetietojen muutokset, jotka on esitetty liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Valmisteyhteenvedo

4.11 Varoaika

Lammas:

Liha ja muut sisäelieimt: 107 vuorokautta.

Ei saa käyttää lypsäville uuhille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi, ei myöskään umpiaikana. Ei saa käyttää yhden vuoden aikana ennen ensimmäistä karitsoimista uuhille, joiden maitoa on tarkoitus käyttää elintarvikkeeksi.

Myyntipäällyksmerkinnät

8. VAROAIKA

Lammas:

Liha ja muut sisäelimet: 107 vuorokautta.

Ei saa käyttää lypsäville uuhille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi, ei myöskään umpiaikana. Ei saa käyttää yhden vuoden aikana ennen ensimmäistä karitsoimista uuhille, joiden maitoa on tarkoitus käyttää elintarvikkeeksi.

Pakkausseloste

10. VAROAIKA

Lammas:

Liha ja muut sisäelimet: 107 vuorokautta.

Ei saa käyttää lypsäville uuhille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi, ei myöskään umpiaikana. Ei saa käyttää yhden vuoden aikana ennen ensimmäistä karitsoimista uuhille, joiden maitoa on tarkoitus käyttää elintarvikkeeksi.